



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: eosinophile
Granulomatose mit Polyangiitis)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	46

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie.....	89
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	99
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	107
D.	Anlagen	112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Benralizumab (Fasenra) wurde am 15. Februar 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2024 hat Benralizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Benralizumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet „Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 21. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Benralizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Benralizumab (Fasenra) gemäß Fachinformation

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on-Therapie:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on Therapie:

- Mepolizumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im geplanten Anwendungsgebiet sind neben dem zu bewertenden Wirkstoff Mepolizumab und systemische Kortikosteroide (Prednisolon, Prednison und Methylprednison) zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Plasmapherese in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Mepolizumab vom 19. Mai 2022 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die belastbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insgesamt limitiert. Es wurden drei Leitlinien – eine amerikanische Leitlinie², eine evidenzbasierte Leitlinie eines europäischen Expertenpanels³ und die aktuellen Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁴ – sowie ein systematischer Review identifiziert. Darüber hinaus wurde 2024 die deutsche S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“⁵ veröffentlicht.

Im Wesentlichen richten sich die Behandlungsempfehlungen der genannten Leitlinien nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organgefährdetes oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Es wird daher eine Aufteilung in folgende zwei Patientengruppen als sachgerecht erachtet:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und
- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation

Zu a)

Die Therapie der EGPA **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation unterteilt sich in zwei Behandlungsphasen: Die initiale Behandlung zur Remissionsinduktion und der darauffolgenden Therapie zum Remissionserhalt.

² Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383.

³ Emmi G, et al. Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(6):378-393.

⁴ Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [Online ahead of print].

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

⁵ Holle JU, et al. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024. [Stand 11.03.2025] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>

Remissionsinduktion

In einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Ausprägung der Erkrankung werden zur Einleitung der Remission regelhaft hoch dosierte orale Glukokortikoide eingesetzt. Gegebenenfalls geht der oralen Therapie noch eine intravenöse Pulstherapie mit Glukokortikoiden voraus. Zusätzlich zu den Glukokortikoiden wird in den Leitlinien bei einem Rezidiv mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der Einsatz von entweder Cyclophosphamid oder alternativ Rituximab für die Induktion der Remission empfohlen. Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt Cyclophosphamid als Add-on Therapie zu Glukokortikoiden unter Verweis auf die EULAR-Leitlinie die Standardtherapie zur Remissionsinduktion bei rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation dar. Als Alternative wird Rituximab genannt. Refraktäre EGPA-Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sollten von Cyclophosphamid auf Rituximab, bzw. von Rituximab auf Cyclophosphamid umgestellt werden.

Ein zusätzlicher Plasmaaustausch sollte laut der S3-Leitlinie nicht erfolgen.

Die Studienlage ist für diese spezifische Situation in der insgesamt seltenen Erkrankung stark limitiert.

Die empfohlenen Wirkstoffe Cyclophosphamid und Rituximab sind nicht zur Behandlung der EGPA zugelassen. Als zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet kommen Glukokortikoide und Mepolizumab (als Zusatzbehandlung bei rezidivierender oder refraktärer EGPA) infrage. Glukokortikoide werden bei Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA – wie bereits beschrieben – regelhaft als Kombinationstherapie eingesetzt und kommen daher als alleinige Therapie nicht in Betracht.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst grundsätzlich alle Schweregrade. In der Fachinformation wird jedoch darauf hingewiesen, dass Mepolizumab bei Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht untersucht wurde. Da Mepolizumab darüber hinaus auch in den Leitlinien nicht zur Induktion einer Remission in dieser schweren Krankheitsausprägung empfohlen wird, wird Mepolizumab nicht als Standardtherapie für die Remissionsinduktion dieses Patientenkollektivs erachtet.

Folglich ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cyclophosphamid und Rituximab als Zusatztherapie zu Glukokortikoiden zur Remissionsinduktion medizinisch notwendig und gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation und ist dem im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel Mepolizumab regelhaft vorzuziehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV). Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Cyclophosphamid und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Remissionserhalt

In der remissionserhaltenden Therapie werden weiterhin orale Glukokortikoide eingesetzt. Es wird jedoch eine möglichst niedrige Dosierung angestrebt, um entsprechende Nebenwirkungen zu vermeiden.

Für den Remissionserhalt sollte daher eine Glukokortikoid-sparende Kombinationstherapie eingesetzt werden. Bei Personen mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation (nach New-onset oder Rezidiv) soll entsprechend der genannten Leitlinien und der Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Behandlung mit konventionellen nicht-steroidalen Immunsuppressiva, Mepolizumab oder Rituximab in Betracht gezogen werden. Rituximab sowie konventionelle nicht-steroidale Immunsuppressiva sind jedoch nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich eine zwingende medizinische Notwendigkeit dieser Wirkstoffoptionen, angesichts der Verfügbarkeit des zugelassenen und von Leitlinien empfohlenen Wirkstoffs Mepolizumab, nicht ableiten. Somit kommt zum Remissionserhalt bei organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nur Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Zu b)

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EGPA ohne organschädigende oder lebensbedrohliche Manifestation, die Rezidive erlitten haben oder die trotz einer Behandlung zur Remissionsinduktion keine Remission erzielt haben, wird vorrangig der Einsatz von Mepolizumab als Add-on Therapie zu einer Basistherapie mit Glukokortikoiden empfohlen. Mepolizumab soll in beiden Behandlungsphasen, d. h. sowohl zur Induktion als auch zum Erhalt der Remission eingesetzt werden.

Auch die alleinige Gabe von Glukokortikoiden kann für einige Patientinnen und Patienten mit EGPA ohne organschädigende oder lebensbedrohliche Manifestation eine Option darstellen. Da jedoch die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Benralizumab als Add on Therapie infrage kommen, wird davon ausgegangen, dass sie für eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht geeignet sind.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation der Wirkstoff Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Basistherapie ist in der Regel eine leitliniengerechte Therapie mit Glukokortikoiden angezeigt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Benralizumab wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
- b) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation nicht belegt.

- b) Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie MANDARA vor. Diese Studie umfasst eine doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studienphase zum Vergleich von Benralizumab mit Mepolizumab bei Erwachsenen mit EGPA über 52 Wochen, an die sich eine einarmige offene Extensionsphase mit Benralizumab über mindestens 1 Jahr anschließt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Extensionsphase aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht berücksichtigt.

Die EGPA musste bei den Studienteilnehmenden mindestens 6 Monate vor Screening – basierend auf der Anamnese oder dem Vorhandensein von Asthma und Eosinophilie sowie mindestens 2 weiteren EGPA-Merkmalen – diagnostiziert worden sein. Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung als auch solche mit einer Historie einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung. 49 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 47 % im Vergleichsarm hatten zu Studienbeginn eine aktive Erkrankung (Birmingham-Vasculitis-Activity-Score (BVAS) > 0). Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher EGPA waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 140 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer 52-wöchigen Behandlung mit Benralizumab (N = 70) oder Mepolizumab (N = 70) randomisiert zugeteilt. Zusätzlich zu dem jeweiligen Biologikum erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Basistherapie bestehend aus oralen Glukokortikoiden (oral corticosteroide, OCS) und gegebenenfalls Immunsuppressiva.

Die Dosierung der OCS (Prednisolon oder Äquivalent) musste zum Studieneinschluss stabil bei mindestens 7,5 mg/Tag bis maximal 50 mg/Tag liegen. Ab Studienwoche 4 sollte bei fehlender Krankheitsaktivität (BVAS = 0) oder nach ärztlichem Ermessen die Dosis entsprechend der üblichen Behandlungspraxis reduziert werden. Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil) konnten nur eingesetzt werden, sofern die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende stabil gehalten wurde. Cyclophosphamid und Rituximab waren in der Studie nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der MANDARA-Studie ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48 in Remission sind. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Während der 52-wöchigen doppelblinden Phase der MANDARA-Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Remission

Sowohl die Remission als auch der Erhalt einer Remission sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zentrale Therapieziele und von hoher klinischer Relevanz.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier und im Zuge des Stellungnahmeverfahrens mehrere Operationalisierungen mit unterschiedlichen Definitionen und Auswertungszeitpunkten des Endpunkts vor.

Eine Remission wurde definiert als Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) und dem Erreichen eines bestimmten OCS-Dosis-Schwellenwertes von entweder $\leq 7,5$ mg/Tag, ≤ 4 mg/Tag oder 0 mg/Tag (steroidfreie Remission).

Die Definition der Remission mit dem Schwellenwert der OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag war in der MANDARA-Studie eine Supportiv-Analyse zum primären Endpunkt Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese präspezifizierte Definition vor dem Hintergrund der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit dem Schwellenwert 7,5 mg der täglichen OCS-Dosis herangezogen.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist gemäß EULAR innerhalb der ersten 6 Monate in Remission besonders hoch. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zum Anteil an Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission erreichen und bis zum Studienende (Woche 52, d. h. mindestens 28 Wochen) in Remission bleiben.

Beim BVAS handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Personen mit systemischer Vaskulitis, das vom ärztlichen Personal ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome bzw. Anzeichen

enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind. Obgleich der BVAS auch Items umfasst, deren Beurteilung auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basieren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind, wird die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) als patientenrelevant erachtet. Da der BVAS jedoch nicht spezifisch für die Indikation EGPA entwickelt wurde, sind möglicherweise die EGPA-Symptome Asthma und sinunasale Symptomatik nicht umfassend abgedeckt.

Für den Endpunkt Remission innerhalb der ersten 24 Wochen bis Woche 52 mit dem OCS-Schwellenwert 7,5 mg/Tag zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Einzelkomponente keine Krankheitsaktivität (BVAS = 0) wird ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.

Rezidiv

Der Endpunkt Rezidiv ist in der MANDARA-Studie definiert als Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite. Eine Verschlechterung oder Bestehen der aktiven Erkrankung ist charakterisiert durch das Vorliegen einer Vaskulitis (BVAS > 0) oder von Asthmasymptomen und/oder -anzeichen mit einer Verschlechterung im ACQ-6-Score (s. u.) oder einer Nasen- und/oder Nebenhöhlenerkrankung mit einer Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik.

Zusätzlich müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Erhöhung der OCS-Dosis auf > 4 mg/Tag oder
- Erhöhung der Dosis oder zusätzliche immunsuppressive Therapie oder
- Hospitalisierung wegen Verschlechterung der EGPA.

Zu Studienbeginn wiesen 51 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 53 % im Kontrollarm einen BVAS = 0 auf. In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit einer OCS-Tagesdosis von mindestens 7,5 mg eingeschlossen. Es bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Studienbeginn gemäß der S3-Leitlinien-Definition (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag) in Remission befanden. In der

vorliegenden Situation wird jedoch das Erreichen der Remission und deren Erhalt als primär relevante Auswertung erachtet. Bei einer gleichzeitigen Betrachtung von Remission und Rezidiv gemäß den beschriebenen Operationalisierungen wäre zudem bei Betrachtung eines Erhebungszeitpunkts eine Doppelzählung der Patientinnen und Patienten nicht auszuschließen. Das heißt, dass einzelne Personen gleichzeitig als in Remission befindlich als auch rezidivierend eingestuft werden können. In der Gesamtschau wird der Endpunkt Rezidiv nur ergänzend betrachtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für den Endpunkt Rezidiv (Jahresrate) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab.

Durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) und Steroidfreiheit

Für den Endpunkt OCS-Dosis(reduktion) legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl verschiedene stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn als auch Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen OCS-Tagesdosis von 0 mg/Tag (Steroidfreiheit), ≤ 4 mg/Tag sowie $\leq 7,5$ mg/Tag jeweils zu Woche 49 bis 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) inklusive der Steroidfreiheit nicht herangezogen, da die OCS-Dosis in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt werden sollte.

Schwere EGPA-Symptomatik

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Endpunkt „schwere EGPA-Symptomatik“ als EGPA-assoziierte Hospitalisierung und legt im Dossier den Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGPA-assoziiierter Hospitalisierung sowie die jährliche Hospitalisierungsrate bis Woche 52 vor. Die Ergebnisse zur schweren EGPA-Symptomatik werden nicht dargestellt, da unklar ist, ob es sich bei den dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) handelt. Die Unklarheit konnte auch nicht durch die nachgereichten Angaben zu den berücksichtigten krankheitsbezogenen UEs beseitigt werden.

Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6)

Die Asthmakontrolle wurde mittels des standardisierten Fragebogens *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) erhoben. Dieser beinhaltet 7 Fragen und einen Summenscore, der zwischen 0 (= keine Symptome) und 6 (= keine Asthmakontrolle) liegt. Der Cut-Off-Wert dafür, dass ein Patient nicht gut kontrolliert ist, liegt bei ≥ 1 . In der reduzierten Version ACQ-6 ist die Frage bzgl. des FEV1-Wertes nicht enthalten. Insgesamt gehen in den Gesamtscore des ACQ-6 neben 5 Fragen zur Symptomatik 1 Frage zur Bedarfsmedikation ein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten betrachtet, die in den Wochen 49 bis 52 eine klinisch relevante Verbesserung, d. h. eine mittlere Abnahme des ACQ-6-Scores um $\geq 0,9$ Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Für den Endpunkt Asthmasymptomatik (erhoben mittels ACQ-6) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sinunasale Symptomatik (erhoben mittels SNOT-22)

In der MANDARA Studie wurde die sinunasale Symptomatik mittels dem *22-Item Sino-nasal Outcome Test* (SNOT-22) erhoben. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens

von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten betrachtet, die zu Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung, d. h. eine Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Es zeigt sich für den Endpunkt sinunasale Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (erhoben mittels WPAI Frage 6)

Der *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) dient der Erfassung von Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten. Gesundheitsökonomische Aspekte wie die vom WPAI erfassten Endpunkte Absentismus und Präsentismus werden nicht als patientenrelevant erachtet und daher nicht im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Aktivitätsbeeinträchtigung durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert jedoch einen patientenrelevanten Aspekt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher der Anteil an Patientinnen und Patienten herangezogen, die zu Woche 52 eine klinische relevante Verbesserung der Aktivitätsbeeinträchtigung, d. h. eine Abnahme des WPAI-Scores (Frage 6) um ≥ 15 Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.

Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Die Symptomatik wurde in der MANDARA-Studie mittels des *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) erhoben. Der Wertebereich der patientenberichteten 1-Item-Skala reicht von 0 „keine Symptome“ bis 5 „sehr schwer“. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zu Woche 52 herangezogen. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil ($> 10\%$) der Werte mittels non-Responder-Imputation ersetzt wurde.

Vaskulitische Organschädigung (erhoben mittels VDI)

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse zum Endpunkt vaskulitische Organschädigung erhoben mittels Vasculitis Damage Index (VDI) vor. Der VDI ist ein arztberichtetes Instrument zur Messung von Organschäden bei Personen mit systemischen Vaskulitiden. Die Organschädigungen werden anhand von 64 Items, eingeteilt in 11 Organsystem-Kategorien, ermittelt. Eine Schädigung ist dabei definiert als das Bestehen eines medizinischen Vorkommnisses über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten nach Beginn der Vaskulitis. Für jedes Item des VDI wird bei Feststellung einer Schädigung ein Punkt vergeben, sodass ein Gesamt-Score von 0 Punkten (keine Schäden) bis maximal 64 Punkten erreicht werden kann. Der VDI erfasst Organschäden kumulativ, sodass der Score mit der Zeit nur stabil bleiben oder steigen, nicht aber abnehmen kann. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die im weiteren Verlauf abgeklungen ist, fließt bei nachfolgenden Bewertungen weiterhin in den Gesamt-Score mit ein.

Organschäden werden als patientenrelevant erachtet. Die Erfassung der Organschäden über den VDI basiert allerdings teilweise auf Vitalparametern, bildgebenden Verfahren und auf Laborparametern und nicht ausschließlich auf einer von Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik. Darüber hinaus erfasst der VDI Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade.

Für die Erhebung von Organschädigung mittels VDI bleibt somit unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse patientenrelevant sind und in welchem Umfang Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade in den Score eingingen. Darüber hinaus bleibt unklar, ob einige der eingehenden Ereignisse gegebenenfalls reversibel sind und somit keine bleibende Organschädigung darstellen. Aus diesen Gründen wird der VDI für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)

In der MANDARA-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Akutversion des generischen Fragebogens Short Form 36-Item Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben.

Die Ergebnisse wurden als Responderanalyse ausgewertet, wobei als Responder die Studienteilnehmenden gewertet wurden, die eine Zunahme des Physical Component Summary (PCS)-Scores um $\geq 9,4$ Punkte bzw. Mental Component Summary (MCS)-Scores um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen. Die verwendeten Responseschwellen wurden auf Basis des Wertebereichs der Standardversion des SF-36v2 ermittelt. Bei der in der vorliegenden Studie verwendeten Akutversion des SF-36v2 weicht jedoch die Responseschwelle für den PCS geringfügig von der Standardversion ab.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) zeigt sich sowohl für den PCS als auch den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation liegen die Ergebnisse der MANDARA-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab über 52-Wochen verglichen wird.

In dieser Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Remission, Asthmasymptomatik (mittels ACQ-6), sinunasale Symptomatik (mittels SNOT-22), Aktivitätsbeeinträchtigung (mittels WPAI Frage 6), sowie für die Symptomatik (mittels PGIS) weder Vor- noch Nachteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab.

Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen Fragebogens SF-36 und der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab vor.

In der Gesamtschau liegen weder Vor- noch Nachteile von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab vor. Für die Add-on Behandlung

Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Benralizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden, je nachdem ob eine organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation der EGPA vorliegt oder nicht.

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden bestimmt.

Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation nicht belegt.

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Mepolizumab bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der MANDARA-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab über 52-Wochen verglichen wird.

In dieser Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Remission, Asthmasymptomatik (mittels ACQ-6), sinunasale Symptomatik (mittels SNOT-22), Aktivitätsbeeinträchtigung (mittels WPAI Frage 6), sowie für die Symptomatik (mittels PGIS) weder Vor- noch Nachteile für Benralizumab gegenüber Mepolizumab. Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen Fragebogens SF-36 und der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Benralizumab und Mepolizumab vor.

In der Gesamtschau liegen somit weder Vor- noch Nachteile von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab vor. Für die Add-on Behandlung Erwachsener mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation ist ein Zusatznutzen von Benralizumab somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für Patientengruppe b) im Dossier zugrunde gelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Berechnung der Patientenzahlen auf die Dossierbewertung zu Mepolizumab (Beschluss vom 22. Mai 2022) und extrapoliert zusätzlich die Angaben zur Prävalenz auf das Jahr 2024. Die bereits in der Dossierbewertung zu Mepolizumab adressierten Unsicherheiten gelten somit weiterhin. Zusätzlich sind vor dem Hintergrund der veränderten Therapiesituation auch aktuellere Daten erforderlich.

Da in der Routinedatenanalyse stationäre Codes, sowie Personen mit einer Cyclophosphamid-Behandlung berücksichtigt wurden und zudem der Anteil an rezidivierenden oder refraktären Personen mit EGPA in Krankenhäusern ermittelt wurde, können auch Patientinnen und Patienten mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation von den angegebenen Patientenzahlen umfasst sein. Daher werden die Angaben zu Patientengruppe b) dem Beschluss für die gesamte Zielpopulation des Anwendungsgebiets zugrunde gelegt, auch wenn Angaben zum Anteil der Personen mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation der EGPA nicht vorliegen. Im Rahmen eines Addendums wurden auch verschiedene alternative Operationalisierungen zur Aufteilung der Zielpopulation geprüft. Dabei konnte allerdings kein Kriterium identifiziert werden, das eine Aufteilung der Patientenzahlen der Zielpopulation mit hinreichender Sicherheit ermöglicht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fasentra (Wirkstoff: Benralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Benralizumab soll durch in der Therapie der EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Benralizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Es soll mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasentra in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Benralizumab und Mepolizumab sind als Add-on Behandlung zugelassen. Konkrete Angaben zur Basistherapie liegen in den jeweiligen Fachinformationen nicht vor. In den Zulassungsstudien wurden Mepolizumab und Benralizumab zusätzlich zu Glukokortikoiden und gegebenenfalls auch mit Immunsuppressiva eingesetzt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt nur eine Zulassung für Glukokortikoide vor.

Die Dosierung der oralen Glukokortikoide wird im Verlauf der Behandlung der EGPA patientenindividuell angepasst und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Beispielhaft für die Gruppe der oralen Glukokortikoiden wird aus wirtschaftlichen Gründen Prednisolon in den Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)⁶. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Die Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Remissionsinduktion – Cyclophosphamid und Rituximab – sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für die Kostendarstellung wird auf die Dosierungsempfehlungen der EULAR⁷ abgestellt. Sofern keine refraktäre Situation vorliegt, wird empfohlen nach 6 Boli auf eine remissionserhaltende Therapie umzustellen. Da therapierefraktäre Patientinnen und Patienten eine Zielpopulation des Anwendungsgebietes darstellen, wird die Spanne bis zu einem Einsatz von 9 Boli dargestellt⁸.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁷ Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023 [Online ahead of print].

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

⁸ Holle JU, et al. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024. [Stand 11.03.2025] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden				
Cyclophosphamid	3 x alle 14 Tage, gefolgt von 3 - 6 x alle 21 Tage	6,0 – 9,0	1,0	6,0 – 9,0
Mepolizumab	gefolgt von 1 x alle 28 Tage	9,0 – 6,8	1,0	9,0 – 6,8
Rituximab	2 x in 180 Tagen an Tag 1 und 15	2,0	1	2,0
Mepolizumab	gefolgt von 1 x alle 28 Tage	6,6	1	6,6
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	13,0	13 x 30 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden					
Cyclophosphamid	600 mg/m ² KOF 1140 mg	1140 mg	1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	3,0	6 x 1000 mg + 3 x 200 mg – 9 x 1000 mg + 3 x 200 mg
	500 mg/m ² KOF 950 mg	950 mg	1 x 1000 mg	3,0 – 6,0	
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	9,0 – 6,8	27 x 100 mg – 20,4 x 100 mg
Rituximab	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	6,6	19,8 x 100 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Benralizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Mepolizumab	1 x alle 28 Tage	13	1,0	13
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	13,0	13 x 30 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mepolizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	13,0	39 x 100 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Benralizumab 30 mg	1 PEN	2 606,27 €	1,77 €	145,55 €	2 458,95 €
Prednisolon 5 mg ⁹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 20 mg ⁹	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	69,60 €	1,77 €	3,23 €	64,60 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 PIJ	33,24 €	1,77 €	1,21 €	30,26 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,92 €	1,77 €	0,00 €	3 730,15 €
Prednisolon 5 mg ⁹	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 20 mg ⁹	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	782,56 €	1,77 €	36,60 €	744,19 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung TAB =Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁹ Festbetrag

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die

therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen

ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der

Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra); Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Oktober 2024

Fachinformation zu Mepolizumab (Nucala); Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Juni 2024

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra); Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Oktober 2024

Fachinformation zu Mepolizumab (Nucala); Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Juni 2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 21. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Benralizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Benralizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2025 wurde das IQWiG mit ergänzenden Bewertungen beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 23. April und 25. April 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2025 30. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Benralizumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)**

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. April 2025 (BAnz AT 06.06.2025 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Benralizumab gemäß dem Beschluss vom 2. August 2018 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Benralizumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT 27.06.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2024):

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on-Therapie:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on- Therapie:

- Mepolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber Mepolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-113) und dem Addendum (A25-49), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede im SF-36.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MANDARA: Randomisierte kontrollierte Studie über 52 Wochen, Benralizumab versus Mepolizumab jeweils als Add-on-Behandlung zu oralen Kortikosteroiden +/- Immunsuppressivum (Basistherapie)

Mortalität

Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität^b (innerhalb von 52 Wochen)					
	70	0 (0)	70	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Remission (BVAS = 0 und OCS ≤ 7,5 mg/Tag; innerhalb der ersten 24 Wochen bis Woche 52)					
	70	41 (58,6)	70	40 (57,1)	1,12 [0,89; 1,40]; 0,336 ^c
§ 1 Fehlende vaskulitische Krankheitsaktivität (BVAS = 0; innerhalb der ersten 24 Wochen bis Woche 52) (ergänzend dargestellt)					
	70	42 (60,0)	70	44 (62,9)	0,96 [0,73; 1,25]; 0,743 ^c
§ 2 Schwere EGPA-Symptomatik					
	Keine geeigneten Daten				
§ 3 Asthmasymptomatik (ACQ-6, Verbesserung gemittelt über Woche 49 bis 52) ^d					
	70	24 (34,3)	70	20 (28,6)	1,20 [0,73; 1,96]; 0,531
§ 4 Sinunasale Symptomatik (SNOT-22, Verbesserung zu Woche 52) ^e					
	70	18 (25,7)	70	13 (18,6)	1,39 [0,74; 2,60]; 0,338
§ 5 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI Frage 6, Verbesserung zu Woche 52) ^f					
	70	22 (31,4)	70	20 (28,6)	1,10 [0,66; 1,83]; 0,792
Symptomatik (PGIS, Verbesserung zu Woche 52) ^g					

Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	70	26 (37,1)	70	33 (47,1)	0,79 [0,53; 1,17]; 0,250
Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab
	N	Anzahl Ereignisse Jahresrate [95 %-KI]	N	Anzahl Ereignisse Jahresrate [95 %-KI]	
Rezidivⁱ (Verschlechterung oder Fortbestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite) (ergänzend dargestellt)					
	70	34 0,48 [k. A.]	70	30 0,43 [k. A.]	1,03 [0,56; 1,90]; 0,928

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52) ^j					
körperlicher Summenscore (PCS)	70	7 (10,0)	70	8 (11,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,862
psychischer Summenscore (MCS)	70	10 (14,3)	70	12 (17,1)	0,83 [0,39; 1,80]; 0,687

Nebenwirkungen

Endpunkt	Benralizumab + Basistherapie		Mepolizumab + Basistherapie		Benralizumab versus Mepolizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	70	63 (90,0)	70	67 (95,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	70	4 (5,7)	70	9 (12,9)	0,44 [0,14; 1,38]; 0,167
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	70	0 (0)	70	2 (2,9)	0,20 [0,01; 4,09]; 0,210
<p>a RR unadjustiert, p-Wert: Berechnung des IQWiG b Todesfälle wurden im Rahmen von UEs erhoben. c RR, 95 %-KI und p-Wert basieren auf einer log-binomialen Regression mit Behandlungsgruppe, Baseline BVAS (BVAS = 0 vs. BVAS > 0) und Baseline OCS Dosis (< 12 mg/Tag vs. ≥ 12 mg/Tag) als Faktoren. d Eine mittlere Abnahme des ACQ-6-Scores um ≥ 0,9 Punkte in den Wochen 49–52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala 0 bis 6). e Eine Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 16,5 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 bis 110). f Eine Abnahme des WPAI-Scores (Frage 6) um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 bis 100). g Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich von 0 „keine Symptome“ bis 5 „sehr schwer“). h Rate Ratio inklusive KI und p-Wert beruht auf einem negativ-binomialen Modell mit Behandlungsgruppe, OCS-Dosis zu Baseline, BVAS zu Baseline, Region und logarithmierter Behandlungsdauer (Offset-Variable) i Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Rezidiv: 21 (Intervention) vs. 21 (Kontrolle) Eine Zunahme des j PCS-Scores um ≥ 9,4 Punkte bzw. MCS-Scores um ≥ 9,6 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich: 10,8 bis 75,5 für PCS und 5,6 bis 69,7 für MCS).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ACQ: Asthma Control Questionnaire; BVAS: Birmingham-Vasculitis-Activity-Score; EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; OCS: orale Glukokortikoide; PCS: Physical Component Summary; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form 36-Item Health Survey Version 2; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung
und
- b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

A. circa 90–1 360 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fasentra (Wirkstoff: Benralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Benralizumab soll durch in der Therapie der EGPA erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Benralizumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Es soll mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden. Bei Patientinnen und Patienten, die lebensbedrohliche Manifestationen der EGPA entwickeln, soll überprüft werden, ob eine Fortsetzung der Therapie erforderlich ist, da Fasentra in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Benralizumab	31 966,35 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Cyclophosphamid gefolgt von Mepolizumab	25 654,16 € – 33 769,71 €
Cyclophosphamid ²	198,36 € – 289,14 €
Mepolizumab	25 365,02 € – 33 571,35 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Rituximab gefolgt von Mepolizumab	27 595,75 €
Rituximab	2 976,76 €
Mepolizumab	24 618,99 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Benralizumab	31 966,35 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Mepolizumab	48 491,95 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6 - 9	600 € – 900 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2	200 €

² Es wurden ganze Arzneimittelpackungen (N1, N2 und N3) zur Berechnung der Therapiekosten herangezogen.

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Benralizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Mepolizumab (Nucala)

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Benralizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Mepolizumab (Nucala)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Benralizumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

15. Mai 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie für erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Patientengruppe a

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **mit** organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Mepolizumab (Nucala)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 15. Mai 2025

Patientengruppe b

Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis **ohne** organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on-Behandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Mepolizumab (Nucala)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 15. Mai 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 22.08.2025 B7

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?3>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. November 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Benralizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 23. April 2025 und am 25. April 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) - Ge



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Benralizumab
- **Handelsname:** Fasentra
- **Therapeutisches Gebiet:** Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1120)

Modul 1

(PDF 516,37 kB)

Modul 2

(PDF 466,87 kB)

Modul 3

(PDF 1,26 MB)

Modul 4

(PDF 5,52 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,83 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1152/>

03.03.2025 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) - Ge Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Benralizumab (Fasenra)

Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation; zur Add-on Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on-Therapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden

b) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation; zur Add-on Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Benralizumab als Add-on Therapie:

- Mepolizumab

Stand der Information: November 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 770,54 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,92 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.03.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Benralizumab - 2024-12-01-D-1120*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) - Ge

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Benralizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	24.03.2025
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)	20.03.2025
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.03.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.03.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Ritter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Shekarriz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Zügel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)						
Hr. Prof. Dr. Venhoff	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Hr. Lukas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kommeter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Benralizumab/Fasenra®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH nimmt nachfolgend zu der am 03.03.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Benralizumab (Fasenra®) als <i>Add-on</i>-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis Stellung (1).</p> <p>Hintergrund</p> <p>Die EGPA ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung, die durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Geweboseosinophilie mit Organbeteiligung sowie Vaskulitis der kleinen Gefäße gekennzeichnet ist (2). Bis zur Einführung von zielgerichteten Anti-IL-5-Strategien beschränkte sich die Therapie weitestgehend auf eine Langzeitbehandlung mit oralen Glukokortikoiden, die, auch bei dauerhaft geringer Dosierung, mit starkem Potenzial für Glukokortikoid-assoziierte Schäden einhergehen kann. Entsprechend stellt eine schnellstmögliche Reduktion der OCS-Dosis sowie idealerweise ein vollständiges Ausschleichen bei gleichzeitiger Krankheitskontrolle eines der wichtigsten Therapieziele dar, das auch im konkretisierenden Therapiealgorithmus der deutschen S3-Leitlinie benannt wird. Mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen erreichen jedoch nur wenige Patient:innen den maximalen Therapieerfolg einer Anhaltenden Steroidfreien Remission, d. h. anhaltender vollständiger Freiheit von Krankheitsaktivität bei gleichzeitiger vollständiger Vermeidung jeglicher OCS-Gabe.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Benralizumab: Evidenz aus der MANDARA Studie</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit einer <i>Add-on</i>-Therapie mit dem IL-5Rα monoklonalen Antikörper Benralizumab im Vergleich zu einer Zusatzbehandlung mit Mepolizumab bei der Behandlung der EGPA wurde in der doppelblinden, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie MANDARA untersucht. Eine Zusammenfassung der wichtigsten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse ist in Tabelle 1 dargestellt. Für ausführliche Ergebnisse wird auf das Dossier zur frühen Nutzenbewertung (3) sowie auf Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 dieser Stellungnahme verwiesen.</p> <p>Untersuchung der Anhaltenden Steroidfreien Remission: BVAS = 0 und OCS = 0</p> <p>Sowohl die Erfassung der vollständigen Abwesenheit der Krankheitsaktivität (d. h., BVAS = 0) als auch die Erfassung der vollständigen OCS-Freiheit (d. h., OCS = 0) war prädefiniert, die Kombination der beiden Parameter BVAS und OCS-Dosis im Sinne einer anhaltenden Remissionsdefinition ist etablierter wissenschaftlicher Standard und im Rahmen der Untersuchung des maximalen Therapieerfolgs der Anhaltenden Steroidfreien Remission von hoher Relevanz für die frühe Nutzenbewertung.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der MANDARA-Studie vor, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab mit Mepolizumab über 52-Wochen verglichen wird.</p> <p>Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass</p>

Tabelle 1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie MANDARA

Endpunkt	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	RR [95%-KI] ^f	p-Wert ^f
Anhaltende Steroidsparende Remission (BVAS = 0, OCS ≤ 7,5 mg/Tag)				
W36 und W48 ^a	79 %	74 %	1,157 [0,866; 1,546]	0,324
W24 bis W52 ^b	59 %	57 %	1,117 [0,892; 1,397]	0,336
Anhaltende Steroidfreie Remission (BVAS = 0, OCS = 0 mg/Tag)				
W36 bis W48 ^c	23 %	11 %	2,192 [1,012; 4,749]	0,047
W36 bis W52 ^d	21 %	10 %	2,338 [1,023; 5,342]	0,044
W24 bis W52 ^{b, e}	9 %	3 %	3,069 [0,648; 14,547]	0,158
Steroidfreiheit (durchschnittliche OCS-Dosis = 0 mg/Tag)				
Woche 49 bis 52	41 %	26 %	1,708 [1,060; 2,752]	0,028
Sicherheit				
jegliche UE	90 %	96 %	0,940 [0,857; 1,031]	0,192
Schwere UE	6 %	9 %	0,667 [0,197; 2,260]	0,515
Schwerwiegende UE	6 %	13 %	0,444 [0,144; 1,376]	0,160

a: Analysezeitpunkte für den primären Endpunkt

b: Definiert als Remission innerhalb der ersten 24 Wochen und Erhalt bis W52

c: Anhaltende Steroidfreie Remission von W36 bis W48. Anteile an Patient:innen mit Anhaltender Steroidfreier Remission entsprechen denjenigen der Auswertung zu W36 und W48, die im eingereichten Dossier präsentiert wurden.

d: Analyse zur Untersuchung der Robustheit. Anhaltende Steroidfreie Remission von W36 bis W52.

e: Aufgrund hoher OCS-Ausgangsdosen bzw. Krankheitsaktivität zu Baseline können nicht alle Patient:innen eine Anhaltende Steroidfreie Remission bereits zu W24 erreichen.

f: Wirksamkeitsendpunkte: RR, 95 %-KI und p-Wert basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Baseline BVAS und Baseline OCS Dosis. Sicherheitsendpunkte: RR, 95 %-KI, und p-Wert basierend auf unstratifiziertem Mantel-Haenszel-Ansatz.

Quelle: (4)

Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend dem Studienziel der Nicht-Unterlegenheit zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Steroidsparenden Remission (BVAS = 0, OCS \leq 7,5 mg/Tag) zu W36 und W48 sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Es zeigten sich ferner keine Unterschiede bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Unter Benralizumab war die Chance auf den maximalen Therapieerfolg der Anhaltenden Steroidfreien Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) im Analysezeitraum W36 bis W48 mehr als verdoppelt (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012; 4,749], p=0,047). Das Ergebnis ist robust, in einer Analyse bis zum Ende der doppelblinden Studienphase (W36 bis W52, d. h. Erhalt über 16 Wochen) zeigen sich konsistente Ergebnisse (RR [95 %-KI]: 2,338 [1,023, 5,342], p = 0,044).</p> <p>Zu Studienende (Woche 49-52) setzten 70 % mehr Patient:innen unter Benralizumab OCS vollständig ab als unter Mepolizumab (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], p=0,028). Ab Woche 24 erzielte Benralizumab ferner 50-80 % geringere kumulative OCS-Dosen in den unteren Perzentilen (10 % und 25 %), was bedeutet, dass diejenigen Patient:innen, die das Ziel einer drastischen Steroidreduktion erreichten, von Benralizumab deutlich stärker als von Mepolizumab profitierten (Tabelle 4).</p> <p>Fazit</p> <p>In der Gesamtschau setzt Benralizumab mit seinem potenten Wirkmechanismus einen neuen Standard für das Therapieziel der vollständigen Steroidfreiheit bei Remissionserhalt für die</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapiebelastete EGPA-Patientenpopulation. Benralizumab wirkt im Vergleich zu Mepolizumab schneller und hinsichtlich des maximalen Therapieerfolgs der Anhaltenden Steroidfreien Remission effektiver, bei vergleichbaren Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem vergleichbaren Sicherheitsprofil.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und Beeinträchtigung des täglichen Lebens der Betroffenen liegt insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab bei Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen vor.</p> <p>Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme wird auf folgende Aspekte im Detail eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientenrelevanz und Eignung zur Zusatznutzenableitung der Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission und Steroidfreiheit• Relevanz der Auswertungen zu W36 bis W48 bzw. Woche 49 - 52 für die Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission sowie durchschnittliche Reduktion der OCS-Dosis auf 0 mg/Tag• Vorteile in der Asthmaremission• Zweckmäßige Vergleichstherapie• Nachreichung von Baseline-Charakteristika• Weitere Aspekte (EGPA-Symptomatik/Hospitalisierungen, Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik)• Wortlaut der 1-Item-Skala PGI-S	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Definition erkrankungsbezogener UE• Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34 Z. 9 ff.	<p>Die Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission sowie durchschnittliche OCS-Reduktion auf 0 mg sind patientenrelevant und geeignet, um einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab abzuleiten.</p> <p><u>Anmerkung IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Die Auswertungen zur Steroidfreien Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) in Modul 4 A stellen <i>post hoc</i>-Analysen dar. Mit der Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen ist es zwar grundsätzlich denkbar, dass zukünftig eine Anpassung der Leitlinienempfehlung zur Remissionsdefinition auf niedrigere OCS-Schwellenwerte bzw. hin zur Steroidfreien Remission erfolgt, da jedoch in der vorliegenden Studie die Steroidfreie Remission nicht prädefiniert war, wird die Remissionsdefinition mit dem Schwellenwert 7,5 mg (der täglichen OCS-Dosis) für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</p>	
S. I.34 Z. 17	<p>„Der pU legt in Modul 4 A sowohl stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn für verschiedene 4-Wochen-Zeiträume (ab Woche 21 bis Woche 52; z. B. gemittelt über Woche 21 bis 24) als auch Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer durchschnittlichen OCS-Tagesdosis von 0 mg/Tag, ≤ 4 mg/Tag sowie ≤ 7,5 mg/Tag jeweils zu Woche 49 bis 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) nicht herangezogen, da die OCS-Dosis bereits in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt wird.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p><i>OCS-Dauertherapie jeglicher Dosis schädlich</i></p> <p>Aufgrund der bislang unzureichenden Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien stellt eine häufig dauerhaft erforderliche OCS-Therapie eine konstante Säule der EGPA-Behandlung dar. Eine OCS-Therapie über einen langen Zeitraum, auch in geringer Dosierung, ist jedoch unabhängig von der Indikation mit einem erhöhten Risiko Glukokortikoid-bedingter Schäden verbunden (u. a. Infektionen, Osteoporose, Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen, Nebennierenrindeninsuffizienz) (5-11).</p> <p>Insbesondere erhöhen auch geringe OCS-Dosen unterhalb der etablierten „Cushing-Schwelle“ von 7,5 mg/Tag aufgrund des dauerhaften Charakters der Therapie und der damit verbundenen kumulativen Applikation hoher OCS-Gesamtdosen im Laufe der Zeit</p>	<p>Die Definition der Remission mit dem Schwellenwert der OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag war in der MANDARA-Studie eine Supportiv-Analyse zum primären Endpunkt Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese präspezifizierte Definition vor dem Hintergrund der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit dem Schwellenwert 7,5 mg der täglichen OCS-Dosis herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt OCS-Dosis(reduktion) legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl verschiedene stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn als auch Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen OCS-Tagesdosis von 0 mg/Tag (Steroidfreiheit), ≤ 4 mg/Tag sowie</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Risiko und das Potenzial für OCS-assoziierte Schäden. Beispielsweise bewertete eine Analyse aus dem Jahr 2023 mittels des validierten Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) die Auswirkungen einer OCS-Therapie im Zeitverlauf. Der GTI, der sich aus 9 Domänen und 47 Einzelpunkten zusammensetzt, berücksichtigt umfassend OCS-bedingte Toxizitäten wie bspw. Infektionen, Knochendichte oder neuropsychiatrische Auswirkungen (12). Auch unterhalb einer täglichen OCS-Dosis von 7,5 mg gehen kumulative OCS-Dosen mit klinisch bedeutsamen Veränderungen des GTI-Scores, d. h. Glukokortikoid-bedingter Toxizität, einher (13). Die Schwelle für eine klinisch relevante Glukokortikoidtoxizität bei Patient:innen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis lag bei einer kumulativen Dosis von lediglich 935 mg (80 %-Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame GTI-Veränderung), was etwa einer Dosis von 5 mg/Tag für ein halbes Jahr entspricht. Eine Studie aus dem Asthmabereich bestätigt diesen Befund mit erhöhten Risiken für Nebenwirkungen ab kumulativen Dosen von bereits 500 mg bis zu 1000 mg (7).</p> <p>Umfassende Evidenz für OCS-bedingte Schäden auch unter langfristig geringen OCS-Dosen ist im 0 aufbereitet.</p>	<p>≤ 7,5 mg/Tag jeweils zu Woche 49 bis 52 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) inklusive der Steroidfreiheit nicht herangezogen, da die OCS-Dosis in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt werden sollte.</p>

Möglichst vollständiges Ausschleichen im Therapiealgorithmus konkretisiert

Aktuelle internationale evidenzbasierte Leitlinien sowie die deutsche S3-Leitlinie empfehlen bei EGPA-Patient:innen vergleichbar wie auch in der Indikation Asthma eine möglichst umfassende Reduktion der OCS-Dosierungen (14-17). Im konkretisierenden Therapiealgorithmus der DGRh wird die 7,5 mg Schwelle als Obergrenze eines Zielbereichs von 5-7,5 mg nach drei Monaten erachtet. Es wird darüber hinaus das klare Ziel formuliert, geringere OCS-Dosen anzuvisieren sowie in der Remissionserhaltung idealerweise OCS vollständig auszuschleichen (vergleiche **Abbildung 1** und **0**) (18).

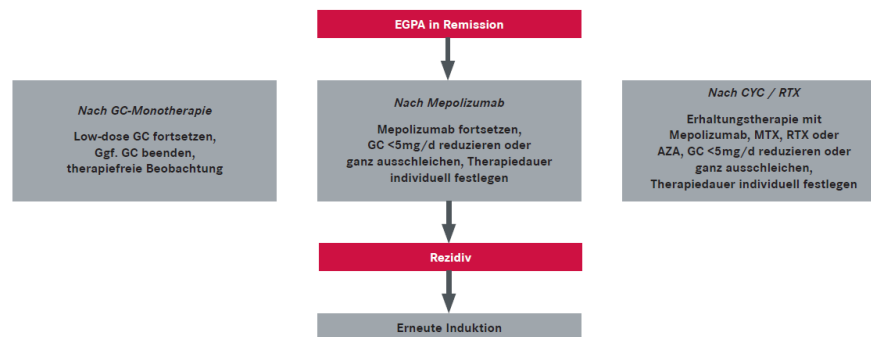


Abbildung 1: Auszug aus dem Therapiealgorithmus zur S3-Leitlinie (vollständige Grafik in 0)

Eine Reduktion auf die minimale effektive Dosis hat das Ziel, die Langzeit-Toxizität zu verringern (14). Möglichst lange, anhaltende Perioden unter vollständigem Absetzen der OCS-Therapie (OCS = 0 mg/Tag) unter Abwesenheit von Krankheitsaktivität (BVAS = 0) stellen hierbei den maximalen Therapieerfolg dar.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine aus Sicht von AstraZeneca sinnvolle Anpassung der Empfehlungen in der Langversion der Leitlinie - im Sinne einer weiteren Konkretisierung und Empfehlung zur Erreichung der Steroidfreien Remission - wäre im Zusammenhang mit einer früheren Diagnosestellung und Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der ANCA-assoziierten Vaskulitis bzw. EGPA zu verorten. Das gilt insbesondere für die Einführung von OCS-sparenden Arzneimitteln, die eine Reduktion der OCS-Dosis weit unter die Cushing-Schwelle überhaupt erst ermöglichen (16). Vor der Verfügbarkeit von Anti-IL-5 Therapiestrategien erreichten nur sehr wenige Patient:innen OCS-Dosierungen unter 7,5 mg/Tag, bspw. etwa 10 % im Kontrollarm der MIRRA-Studie zu Mepolizumab (ohne Biologikatherapie) (19).</p> <p>Eine solche weitere Konkretisierung wurde in verwandten Indikationsgebieten bereits vollzogen, wie beispielsweise dem Asthma. Beim Asthma ist die OCS-Dosisreduktion auf 0 mg/Tag bereits in den Leitlinien verankert (17). Das vollständige Absetzen der OCS in Verbindung mit dem Erhalt einer Remission wurde zudem zur Ableitung eines Zusatznutzens für Benralizumab anerkannt (20). Hintergrund der Asthma-Leitlinien-Anpassungen waren u. a. die Daten aus der PONENTE-Studie, die knapp ein Jahr nach der Veröffentlichung 2023 in die deutschen Leitlinien aufgenommen</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde (21). In demselben Jahr wurden zum ersten Mal Biologika vor OCS in der Behandlung von schweren Asthmatikern bevorzugt: „eine Langzeittherapie mit oralen Steroiden darf nur noch in begründeten Ausnahmefällen und bei Versagen der Biologika-Therapien erfolgen“ (17, 22). Vor diesem Zeitpunkt waren OCS entsprechend Teil der leitliniengerechten Therapie für schwere Asthmatiker und erst mit Verfügbarkeit von effektiven Biologika-Strategien rückte das vollständige Absetzen der OCS-Therapie in den Fokus.</p> <p><i>Steroidfreiheit auch Patientenwunsch</i></p> <p>Abschließend stellt eine Reduktion der OCS-Dosis im Idealfall bis auf 0 mg/Tag auch aus Patientensicht ein zentrales Therapieziel dar, wie aus Interviews im Rahmen einer Substudie zu MANDARA deutlich wird: 31,4 % der Teilnehmer nennen die Beendigung der OCS-Einnahme als entscheidende Motivation zur Studienteilnahme (23). Bekräftigt wurden diese Ergebnisse durch eine deutsche Real-World-Studie, in der die Hauptbegründung für die zusätzliche Behandlung mit Benralizumab bei EGPA die Nebenwirkungen von OCS waren, unabhängig von der Dosis (24).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Anhaltende Steroidfreie Remission und Steroidfreiheit ist patientenrelevant und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung heranzuziehen

Vor dem Hintergrund des beschriebenen Wandels der EGPA-Behandlung – hin zur Reduktion der OCS auf die minimal effektive Dosis als eines der Therapieziele, das durch neue, steroidsparende Behandlungsstrategien überhaupt erst möglich geworden ist – sieht AstraZeneca die Definition der Anhaltenden Steroidfreien Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) sowie das Therapieziel der OCS-Freiheit (OCS-Dosis = 0 mg/Tag) als patientenrelevant und als relevant für die frühe Nutzenbewertung an.

Evidenzpaket zur Anhaltenden Steroidfreien Remission und Steroidfreiheit

Benralizumab verdoppelt die Chance auf eine Anhaltende Steroidfreie Remission

Aufgrund der klinischen Relevanz wurden Analysen zur Anhaltenden Steroidfreien Remission (W36 und W48, Zeitraum primärer Endpunkt) sowie zur Steroidfreiheit bereits im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (3). Im Rahmen dieser Stellungnahme wird die Robustheit in einer Analyse bis zum Ende der randomisierten Studienphase, d. h. eine Anhaltende Steroidfreie Remission über 16 Wochen, untersucht (W36 bis W52). Ergebnisse sind in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** dargestellt. Zur weiteren Charakterisierung wird ferner ergänzend die Verteilung der kumulativen OCS-Dosen im Studienverlauf je Studienarm dargestellt (**Tabelle 4**).

Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erfassung des BVAS und OCS prädefiniert</i></p> <p>Weder die Erfassung der vollständigen Abwesenheit der Krankheitsaktivität (d. h., BVAS = 0) noch die Erfassung der vollständigen OCS-Freiheit (d. h., OCS = 0) waren per se <i>post hoc</i> definiert (25). Die Kombination der beiden Parameter BVAS und OCS-Dosis im Sinne einer anhaltenden Remissionsdefinition ist etablierter wissenschaftlicher Standard und im Rahmen des statistischen Analyseplans prädefiniert (25). Grundsätzlich werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelhaft inferenzstatistische <i>post hoc</i>-Analysen (z. B. bei Sicherheitsendpunkten) bzw. <i>post hoc</i> definierte Schwellenwerte (z. B. bei patientenberichteten Endpunkten) gefordert und angewandt, sofern dadurch klinisch und patientenrelevante Ereignisse abgebildet werden. Unabhängig von der Prädefinition der Messung der vollständigen Abwesenheit der Krankheitsaktivität bzw. vollständigen Freiheit von OCS stellt die Anhaltende Steroidfreie Remission einen klinischen und patientenrelevanten Endpunkt dar, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Relevanz ist, wie oben ausgeführt.</p>	<p>Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.</p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Anhaltenden Steroidfreien Remission, Benralizumab versus Mepolizumab, MANDARA-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anhaltende Steroidfreie Remission</th> <th>Benra (N=70)</th> <th>Mepo (N=70)</th> <th>RR [95% KI]^d</th> <th>p-Wert^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>W36 bis W48^a</td> <td>23 %</td> <td>11 %</td> <td>2,192 [1,012; 4,749]</td> <td>0,047</td> </tr> <tr> <td>W36 bis W52^b</td> <td>21 %</td> <td>10 %</td> <td>2,338 [1,023, 5,342]</td> <td>0,044</td> </tr> <tr> <td>W24 bis W52^c</td> <td>9 %</td> <td>3 %</td> <td>3,069 [0,648; 14,547]</td> <td>0,158</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anhaltende Steroidfreie Remission von W36 bis W48. Anteile an Patient:innen mit Anhaltender Steroidfreier Remission entsprechen denjenigen der Auswertung zu W36 und W48, die im eingereichten Dossier präsentiert wurden. b: Analyse zur Untersuchung der Robustheit. Anhaltende Steroidfreie Remission von W36 bis W52. c: Definiert als Remission innerhalb der ersten 24 Wochen und Erhalt bis W52. Aufgrund hoher OCS-Ausgangsdosen bzw. Krankheitsaktivität zu Baseline können nicht alle Patient:innen eine Anhaltende Steroidfreie Remission bereits zu W24 erreichen. d: RR, 95%-KI und p-Wert basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Baseline BVAS und Baseline OCS Dosis. Quelle: (4)</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Steroidfreiheit, Benralizumab versus Mepolizumab, MANDARA-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Steroidfreiheit (OCS = 0)</th> <th>Benra (N=70)</th> <th>Mepo (N=70)</th> <th>RR [95% KI]^d</th> <th>p-Wert^d</th> </tr> </thead> </table>			Anhaltende Steroidfreie Remission	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	RR [95% KI] ^d	p-Wert ^d	W36 bis W48 ^a	23 %	11 %	2,192 [1,012; 4,749]	0,047	W36 bis W52 ^b	21 %	10 %	2,338 [1,023, 5,342]	0,044	W24 bis W52 ^c	9 %	3 %	3,069 [0,648; 14,547]	0,158	Steroidfreiheit (OCS = 0)	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	RR [95% KI] ^d	p-Wert ^d
Anhaltende Steroidfreie Remission	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	RR [95% KI] ^d	p-Wert ^d																							
W36 bis W48 ^a	23 %	11 %	2,192 [1,012; 4,749]	0,047																							
W36 bis W52 ^b	21 %	10 %	2,338 [1,023, 5,342]	0,044																							
W24 bis W52 ^c	9 %	3 %	3,069 [0,648; 14,547]	0,158																							
Steroidfreiheit (OCS = 0)	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	RR [95% KI] ^d	p-Wert ^d																							

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																															
	<table border="1"> <tr> <td>W36 und W48^a</td> <td>26 %</td> <td>14 %</td> <td>1,890 [0,946; 3,774]</td> <td>0,071</td> </tr> <tr> <td>W24 bis W52^b</td> <td>10 %</td> <td>3 %</td> <td>3,460 [0,749; 15,986]</td> <td>0,112</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Studienende</td> </tr> <tr> <td>Woche 49 - 52^c</td> <td>41 %</td> <td>26 %</td> <td>1,708 [1,060; 2,752]</td> <td>0,028</td> </tr> <tr> <td colspan="5"> a: Zeitraum primärer Endpunkt b: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg innerhalb der ersten 24 Wochen und Erhalt bis W52 c: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg als Durchschnittswert über vier Wochen (W49 bis W52) d: RR, 95%-KI und p-Wert basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Baseline BVAS und Baseline OCS Dosis. Quelle: (4) </td> </tr> </table> <p>Tabelle 4: Kumulative OCS-Dosierung (in mg), Benralizumab versus Mepolizumab, MANDARA-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Perzentil</th> <th colspan="3">W1 bis W52</th> <th colspan="3">W24 bis W52</th> </tr> <tr> <th>Benra</th> <th>Mepo</th> <th>Reduktion</th> <th>Benra</th> <th>Mepo</th> <th>Reduktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 %</td> <td>754</td> <td>944</td> <td>20 %</td> <td>53</td> <td>266</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>25 %</td> <td>992</td> <td>1323</td> <td>25 %</td> <td>311</td> <td>686</td> <td>55 %</td> </tr> <tr> <td>50 %</td> <td>1813</td> <td>1846</td> <td>2 %</td> <td>1257</td> <td>1414</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>75 %</td> <td>2465</td> <td>2613</td> <td>6 %</td> <td>1861</td> <td>1935</td> <td>4 %</td> </tr> <tr> <td>90 %</td> <td>3471</td> <td>3463</td> <td>0 %</td> <td>2688</td> <td>3044</td> <td>12 %</td> </tr> </tbody> </table>	W36 und W48 ^a	26 %	14 %	1,890 [0,946; 3,774]	0,071	W24 bis W52 ^b	10 %	3 %	3,460 [0,749; 15,986]	0,112	Studienende					Woche 49 - 52 ^c	41 %	26 %	1,708 [1,060; 2,752]	0,028	a: Zeitraum primärer Endpunkt b: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg innerhalb der ersten 24 Wochen und Erhalt bis W52 c: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg als Durchschnittswert über vier Wochen (W49 bis W52) d: RR, 95%-KI und p-Wert basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Baseline BVAS und Baseline OCS Dosis. Quelle: (4)					Perzentil	W1 bis W52			W24 bis W52			Benra	Mepo	Reduktion	Benra	Mepo	Reduktion	10 %	754	944	20 %	53	266	80 %	25 %	992	1323	25 %	311	686	55 %	50 %	1813	1846	2 %	1257	1414	11 %	75 %	2465	2613	6 %	1861	1935	4 %	90 %	3471	3463	0 %	2688	3044	12 %							
W36 und W48 ^a	26 %	14 %	1,890 [0,946; 3,774]	0,071																																																																													
W24 bis W52 ^b	10 %	3 %	3,460 [0,749; 15,986]	0,112																																																																													
Studienende																																																																																	
Woche 49 - 52 ^c	41 %	26 %	1,708 [1,060; 2,752]	0,028																																																																													
a: Zeitraum primärer Endpunkt b: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg innerhalb der ersten 24 Wochen und Erhalt bis W52 c: Definiert als OCS-Dosis = 0 mg als Durchschnittswert über vier Wochen (W49 bis W52) d: RR, 95%-KI und p-Wert basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Termen für Behandlung, Baseline BVAS und Baseline OCS Dosis. Quelle: (4)																																																																																	
Perzentil	W1 bis W52			W24 bis W52																																																																													
	Benra	Mepo	Reduktion	Benra	Mepo	Reduktion																																																																											
10 %	754	944	20 %	53	266	80 %																																																																											
25 %	992	1323	25 %	311	686	55 %																																																																											
50 %	1813	1846	2 %	1257	1414	11 %																																																																											
75 %	2465	2613	6 %	1861	1935	4 %																																																																											
90 %	3471	3463	0 %	2688	3044	12 %																																																																											

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: (4)</p> <p>Unter einer Therapie mit Benralizumab war die Chance auf den maximalen Therapieerfolg der Anhaltenden Steroidfreien Remission im Analysezeitraum für den primären Endpunkt (W36 bis W48) mehr als verdoppelt (RR [95 %-KI]: 2,192 [1,012; 4,749], p = 0,047) (Tabelle 2). Das Ergebnis ist robust, in einer Analyse bis zum Ende der doppelblinden Studienphase (W36 bis W52, d. h. 16 Wochen Anhaltende Steroidfreie Remission) waren die Ergebnisse konsistent (RR [95 %-KI]: 2,338 [1,023, 5,342], p = 0,044).</p> <p>Zu Studienende (Woche 49-52) setzten 70 % mehr Patient:innen unter Benralizumab OCS vollständig ab als unter Mepolizumab (RR [95 %-KI]: 1,708 [1,060; 2,752], p = 0,028) (Tabelle 3). Ab W24 erzielte Benralizumab ferner 50-80 % geringere kumulative OCS-Dosen in den unteren Perzentilen (10 % und 25 %), was bedeutet, dass diejenigen Patient:innen, die das Ziel einer drastischen Steroidreduktion erreichten, von Benralizumab noch stärker als von Mepolizumab profitierten (Tabelle 4).</p> <p>Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz und von bedeutendem Interesse im Hinblick auf eine Abschwächung oder gar Vermeidung schwerwiegender OCS-vermittelter Nebenwirkungen bei</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichzeitiger Verbesserung der Anhaltenden Steroidfreien Remission. Benralizumab setzt einen neuen Standard für das Therapieziel der vollständigen Steroidfreiheit bei Remissionserhalt für die therapiebelastete EGPA-Patientenpopulation. Für Patient:innen, bei denen eine deutliche Reduktion der OCS-Dosis gelingt, weisen die Ergebnisse auf ein langfristig höheres kumulatives Einsparpotenzial hin.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Endpunkten Anhaltende Steroidfreie Remission (BVAS = 0 und OCS-Dosis = 0 mg/Tag) und durchschnittliche OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag sind patientenrelevant und geeignet, um einen Zusatznutzen von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab abzuleiten. Benralizumab verdoppelt statistisch signifikant die Chance für den maximalen Therapieerfolg der Anhaltenden Steroidfreien Remission. Die Robustheit des Vorteils wird in ergänzenden Auswertungen bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab als <i>Add-On</i>-Therapie bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organbedrohende oder lebensbedrohliche Manifestationen für den Endpunkt Anhaltende Steroidfreie Remission sowie für den Endpunkt durchschnittliche OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag.</p>	
<p>S. I.34 Z. 1 ff.</p>	<p>Für die Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission sowie dauerhafte Reduktion der OCS-Dosis auf 0 mg/Tag sind die Auswertungen zu W36 bis W48 bzw. Woche 49 - 52 zur Ableitung des Zusatznutzens relevant.</p> <p><u>Anmerkung:</u> „Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist gemäß EULAR innerhalb der ersten 6 Monate in Remission besonders hoch (6). Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zum Anteil an Patientinnen und Patienten herangezogen, die innerhalb der ersten 24 Wochen eine Remission gemäß S3-Leitlinie erreichen und bis zum Studienende (Woche 52, d. h. mindestens 28 Wochen) in Remission bleiben.“</p>	

Position von AstraZeneca:

Die Auswertung des langfristigen Therapieziels der Anhaltenden Steroidfreien Remission mit einer OCS-Dosis von 0 mg/Tag erfordert die Berücksichtigung der hohen OCS-Dosierungen und der Krankheitsaktivität des eingeschlossenen Patientenkollektivs zu Studienbeginn sowie des im Einklang mit der klinischen Praxis in der MANDARA-Studie festgelegten Taperingschemas (0).

Das Patientenkollektiv in der MANDARA-Studie hatte im Durchschnitt seit mehr als fünf Jahren eine EGPA-Diagnose, etwa die Hälfte der Patient:innen hatten einen BVAS > 0 und etwa 23 % hatten ≥ 12 mg OCS/Tag zu Studienstart (3).

Aufgrund des patientenindividuellen Charakters des OCS-Taperings ist analog zur klinischen Praxis eine idealtypische Reduktion der OCS-Dosis gemäß Taperingschema auf 0 mg/Tag innerhalb von 24 Wochen in einem solchen Patientenkollektiv nicht regelhaft erwartbar bzw. teilweise ggf. rechnerisch nicht möglich. Beispielsweise müssen gemäß Taperingschema alle Patient:innen zunächst mindestens vier Wochen eine stabile OCS-Dosis erhalten, bevor danach zweiwöchentlich auf die nächst-niedrigere Dosis reduziert wird. Bei Patient:innen mit BVAS > 0 erfolgt das Tapering nach patientenindividuellem Ermessen des Prüfarztes. Gerade bei Patient:innen mit hoher OCS-Ausgangsdosis, langer EGPA-Vorgeschichte bzw. schwerer Erkrankung ist auf patientenindividueller Ebene denkbar, dass auch längere Perioden mit stabiler OCS-Dosis vereinbart werden, bevor ein vollständiges Ausschleichen versucht wird.

Daher sind für die Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission sowie die durchschnittliche Reduktion der OCS-Dosis auf 0 mg/Tag

Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.

Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Auswertungen zu W36 bis W48 bzw. zu Studienende (Durchschnitt der Wochen 49-52) zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Eine Bestätigung der Anhaltenden Steroidfreien Remission über zwölf Wochen zum Ende der randomisierten Behandlungsphase, wie in der Studie MANDARA auch für den primären Endpunkt zu W36 und W48 umgesetzt, ist sachgerecht, um einen anhaltenden Effekt abzubilden. Die mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu W36 bis W52 (d. h. durchgehender Erhalt über 16 Wochen) unterstreichen die Robustheit dieses klinischen und patientenrelevanten Vorteils mindestens bis zum Ende der randomisierten Studienphase.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab auf Basis der Endpunkte Anhaltende Steroidfreie Remission sowie durchschnittliche Reduktion der OCS-Dosis auf 0 mg/Tag bilden die Auswertungen zu W36 bis W48 (bzw. W36 bis W52) sowie Durchschnitt der Wochen 49-52 patientenrelevante Zeiträume bzw. Zeitpunkte ab. Die vorgelegten Auswertungen sind für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p>	<p>Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Benralizumab: Vorteile in der Asthmaremission</p> <p><u>Ergänzende Ausführungen von AstraZeneca:</u></p> <p>In ergänzenden Analysen wurde in der MANDARA-Studie das Erreichen der Asthmaremission in EGPA-Patient:innen untersucht. Mit Benralizumab konnten anteilig statistisch signifikant mehr als doppelt so viele Patient:innen eine 4-Komponentenremission^a erreichen als unter Mepolizumab (28,0 % vs. 12,4 %, Differenz: 15,6 % (95 %-KI: 3,0 %; 28,3 %), p = 0,016). Da die Remissionskriterien des Asthmas eine strenge OCS-Freiheit von zwölf Monaten erfordern, zeigt die MANDARA-Studie nicht nur eine patientenrelevante Reduktion des OCS in Bezug auf die EGPA, sondern auch langfristig bezogen auf das Asthma (26).</p> <p>Die Vorteile in der Asthmaremission in EGPA-Patient:innen unterstreichen die gezeigten Vorteile bzgl. der Anhaltenden Steroidfreien Remission und untermauern den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mepolizumab.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine. Ergebnisse werden lediglich ergänzend dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Die 4-Komponentenremission war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Verschlechterung der FEV₁ (Veränderung um $\geq 10\%$) von Baseline bis W52 • Kein Asthma-Rezidiv innerhalb der 52 Wochen-Periode • ACQ-6 Score < 1,5 (vierwöchiger Durchschnitt W49-52) • OCS = 0mg/Tag (vierwöchiger Durchschnitt W49-52) 	
S. I.8, Z. 6 ff.	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Die vom pU in Modul 4A dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht bei Fragestellung 1 von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU benennt für Fragestellung 1 lediglich „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie und benennt somit nur einen Teil (Remissionsinduktion) der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 2 folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Cyclophosphamid und Rituximab jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden werden trotz Zulassungsüberschreitung in allen einschlägigen Leitlinien zur Remissionsinduktion bei aktiven organbedrohenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen empfohlen. Weder Benralizumab noch Mepolizumab kommen hingegen derzeit für Patient:innen mit aktiven organbedrohenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen infrage und wurden hierzu auch nicht untersucht. Insofern wird die im Dossier gewählte Beschreibung als gleichermaßen sachgerecht bewertet. Diese stimmt inhaltlich mit der Festlegung der zVT des G-BA überein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>AstraZeneca folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Benralizumab lautet gemäß Fachinformation: „Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden, je nachdem ob eine organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation der EGPA vorliegt oder nicht.</p>
S. I-29, Z. 19 ff.	<p>Nachreichung von Baseline-Charakteristika</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Grundsätzlich konnte ein Studieneinschluss erfolgen, wenn die tägliche OCS-Dosis mindestens 7,5 mg betrug. Patientinnen und Patienten, die zu Studieneinschluss mit genau 7,5 mg OCS pro Tag</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I-29, Z. 31 ff.	<p>behandelt wurden, befanden sich bei gleichzeitig vorliegendem BVAS = 0 schon zu diesem Zeitpunkt in Remission. Bezogen auf die zuvor genannte Remissionsdefinition ist für diese Patientinnen und Patienten unklar, ob die Notwendigkeit einer Initiierung einer neuen Therapie mit Benralizumab oder Mepolizumab besteht.“</p> <p>„Weiterhin ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss eine refraktäre oder rezidivierende Erkrankung hatten, da ausschließlich Angaben zu Refraktärität und Rezidiv in der Krankheitsgeschichte vorliegen. Da davon ausgegangen wird, dass zu Studieneinschluss keine abweichende Verteilung von relevantem Ausmaß vorliegt, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Baseline-Charakteristika zu Remission und EGPA-Krankheitstyp sind in Tabelle 5 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Tabelle 5: Baseline-Charakteristika zu Remission und EGPA-Krankheitstyp</p> <table border="1" data-bbox="291 635 1169 1010"> <thead> <tr> <th>Baseline-Charakteristika</th> <th>Benra (N=70)</th> <th>Mepo (N=70)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remission (BVAS = 0, OCS-Dosis = 7,5 mg/Tag), n (%)</td> <td>10 (14,3)</td> <td>19 (27,1)</td> </tr> <tr> <td>Rezidivierende EGPA, n (%)</td> <td>27 (38,6)</td> <td>28 (40,0)</td> </tr> <tr> <td>Refraktäre EGPA, n (%)</td> <td>24 (34,3)</td> <td>22 (31,4)</td> </tr> <tr> <td>Rezidivierende und refraktäre EGPA, n (%)</td> <td>18 (25,7)</td> <td>20 (28,6)</td> </tr> <tr> <td>Weder rezidivierende noch refraktäre EGPA (%)</td> <td>1 (1,4)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Quelle: (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Die Angaben werden lediglich im Sinne der Vollständigkeit nachgereicht.</p>	Baseline-Charakteristika	Benra (N=70)	Mepo (N=70)	Remission (BVAS = 0, OCS-Dosis = 7,5 mg/Tag), n (%)	10 (14,3)	19 (27,1)	Rezidivierende EGPA, n (%)	27 (38,6)	28 (40,0)	Refraktäre EGPA, n (%)	24 (34,3)	22 (31,4)	Rezidivierende und refraktäre EGPA, n (%)	18 (25,7)	20 (28,6)	Weder rezidivierende noch refraktäre EGPA (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	Quelle: (4)			
Baseline-Charakteristika	Benra (N=70)	Mepo (N=70)																					
Remission (BVAS = 0, OCS-Dosis = 7,5 mg/Tag), n (%)	10 (14,3)	19 (27,1)																					
Rezidivierende EGPA, n (%)	27 (38,6)	28 (40,0)																					
Refraktäre EGPA, n (%)	24 (34,3)	22 (31,4)																					
Rezidivierende und refraktäre EGPA, n (%)	18 (25,7)	20 (28,6)																					
Weder rezidivierende noch refraktäre EGPA (%)	1 (1,4)	0 (0,0)																					
Quelle: (4)																							
S. I.36, Z. 23 ff.	<p>Wortlaut der 1-Item-Skala PGI-S</p> <p><u>Anmerkung:</u> „Der pU legt in Modul 4 A sowohl stetige Auswertungen zum Vergleich zu Studienbeginn für verschiedene Zeitpunkte (ab</p>	Die Symptomatik wurde in der MANDARA-Studie mittels des <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) erhoben. Der Wertebereich der patientenberichteten 1-Item-Skala reicht von 0 „keine Symptome“																					

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Woche 24 bis Woche 52) als auch Responderanalysen zu Woche 52 (Verbesserung um mindestens 15 %) der patientenberichteten 1-Item-Skala PGIS vor. Allerdings finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zum Wortlaut des Items. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des PGIS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen die Ergebnisse der in Modul 4 A grundsätzlich relevanten Responderanalyse für den PGIS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Das Item der PGI-S-Skala, das in der MANDARA-Studie verwendet wurde, lautete (Übersetzung aus dem Englischen): „Bitte wählen Sie eine Antwort aus, die den Schweregrad Ihrer allgemeinen Symptome innerhalb der letzten sieben Tagen am besten beschreibt (keine Symptome, sehr leicht, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer).“ (27).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Keine. Die Angaben werden lediglich im Sinne der Vollständigkeit nachgereicht.</p>	<p>bis 5 „sehr schwer“. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zu Woche 52 herangezogen. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen.</p> <p>Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil (> 10 %) der Werte mittels non-Responder-Imputation ersetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36, Z. 29 ff.	<p>Definition erkrankungsbezogener UE</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Der pU legt zu UEs und SUEs Analysen jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Bei den Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bleibt anhand der verfügbaren Informationen unklar, welche Preferred Terms (PTs) als erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden. Die Auswertungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In der vorliegenden Datensituation können jedoch die Gesamtraten inklusive der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen werden, da keine Hinweise vorliegen, dass Ereignisse, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Für die Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden die folgenden PTs nicht berücksichtigt, die potenziell aufgrund der Erkrankung aufgetreten sein könnten:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 6: Erkrankungsbezogene UE nach SOC und PT

SOC	PT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie
	Spontanhämatom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Mittelohrerguss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung
	Granulom
Erkrankungen des Immunsystems	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Akute Sinusitis
	Bronchitis
	Ohreninfektion
	Gastroenteritis
	Laryngitis
	Infektion der unteren Atemwege
	Nasopharyngitis
	Otitis media
	Pharyngitis
	Pneumonie
	Atemwegsinfektion
	Rhinitis
	Sinobronchitis
	Sinusitis
	Infektion der oberen Atemwege

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 531 728 667" rowspan="3">Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</td> <td data-bbox="728 531 1171 576">Arthralgie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 576 1171 620">Muskuläre Schwäche</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 620 1171 667">Myopathie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 667 728 802" rowspan="3">Erkrankungen des Nervensystems</td> <td data-bbox="728 667 1171 711">Kopfschmerz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 711 1171 756">Periphere Neuropathie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 756 1171 802">Polyneuropathie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 802 728 1378" rowspan="12">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td> <td data-bbox="728 802 1171 847">Akute respiratorische Insuffizienz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 847 1171 892">Asthma</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 892 1171 936">Husten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 936 1171 981">Halstrockenheit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 981 1171 1026">Dysphonie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1026 1171 1070">Dyspnoe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1070 1171 1115">Belastungsdyspnoe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1115 1171 1160">Epistaxis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1160 1171 1204">Haemoptoe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1204 1171 1249">Nasenverstopfung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1249 1171 1294">Nasenverkrustung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="728 1294 1171 1339">Nasenpolypen</td> </tr> </table>	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Muskuläre Schwäche	Myopathie	Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Periphere Neuropathie	Polyneuropathie	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akute respiratorische Insuffizienz	Asthma	Husten	Halstrockenheit	Dysphonie	Dyspnoe	Belastungsdyspnoe	Epistaxis	Haemoptoe	Nasenverstopfung	Nasenverkrustung	Nasenpolypen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie																						
	Muskuläre Schwäche																						
	Myopathie																						
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz																						
	Periphere Neuropathie																						
	Polyneuropathie																						
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akute respiratorische Insuffizienz																						
	Asthma																						
	Husten																						
	Halstrockenheit																						
	Dysphonie																						
	Dyspnoe																						
	Belastungsdyspnoe																						
	Epistaxis																						
	Haemoptoe																						
	Nasenverstopfung																						
	Nasenverkrustung																						
	Nasenpolypen																						

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="288 523 734 1034"></td> <td data-bbox="734 523 1173 571">Beschwerden im Oropharynx</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 571 734 619"></td> <td data-bbox="734 571 1173 619">Schmerzen im Oropharynx</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 619 734 699"></td> <td data-bbox="734 619 1173 699">Hyposekretion der Nasennebenhöhle</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 699 734 746"></td> <td data-bbox="734 699 1173 746">Husten mit Auswurf</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 746 734 794"></td> <td data-bbox="734 746 1173 794">Allergische Rhinitis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 794 734 842"></td> <td data-bbox="734 794 1173 842">Rhinorrhoe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 842 734 890"></td> <td data-bbox="734 842 1173 890">Sinus Sekretstauung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 890 734 938"></td> <td data-bbox="734 890 1173 938">Niesen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 938 734 986"></td> <td data-bbox="734 938 1173 986">Rachenreizung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 986 734 1034"></td> <td data-bbox="734 986 1173 1034">Entzündung der oberen Luftwege</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1034 734 1225">Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</td> <td data-bbox="734 1034 1173 1082">Ekchymose</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1082 734 1129"></td> <td data-bbox="734 1082 1173 1129">Purpura</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1129 734 1177"></td> <td data-bbox="734 1129 1173 1177">Hautläsion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1177 734 1225"></td> <td data-bbox="734 1177 1173 1225">Hautulkus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1225 734 1273">Gefäßerkrankungen</td> <td data-bbox="734 1225 1173 1273">Raynaud Syndrom</td> </tr> </table>		Beschwerden im Oropharynx		Schmerzen im Oropharynx		Hyposekretion der Nasennebenhöhle		Husten mit Auswurf		Allergische Rhinitis		Rhinorrhoe		Sinus Sekretstauung		Niesen		Rachenreizung		Entzündung der oberen Luftwege	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekchymose		Purpura		Hautläsion		Hautulkus	Gefäßerkrankungen	Raynaud Syndrom	
	Beschwerden im Oropharynx																															
	Schmerzen im Oropharynx																															
	Hyposekretion der Nasennebenhöhle																															
	Husten mit Auswurf																															
	Allergische Rhinitis																															
	Rhinorrhoe																															
	Sinus Sekretstauung																															
	Niesen																															
	Rachenreizung																															
	Entzündung der oberen Luftwege																															
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekchymose																															
	Purpura																															
	Hautläsion																															
	Hautulkus																															
Gefäßerkrankungen	Raynaud Syndrom																															

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird darauf hingewiesen, dass die Abgrenzung von UE zur Symptomatik und somit die Definition von erkrankungsbezogenen UE bei systemischen Erkrankungen wie der EGPA besonders schwierig ist. Die Auswahl wurde aus medizinischer Perspektive bestmöglich getroffen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine. Die Angaben werden lediglich im Sinne der Vollständigkeit nachgereicht.</p>	
S.I.35 Z. 23ff	<p>Weitere Aspekte (EGPA-Symptomatik/Hospitalisierungen, Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Die Ergebnisse zur schweren EGPA-Symptomatik werden nicht dargestellt, da unklar ist, ob es sich bei den dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von UEs handelt. Dessen ungeachtet zeigen die vom pU in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zur Gesamthospitalisierung liegen keine Daten vor.“</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Endpunkt „schwere EGPA-Symptomatik“ als EGPA-assoziierte Hospitalisierung und legt im Dossier den Anteil an Patientinnen und Patienten mit EGPA-assoziiierter Hospitalisierung sowie die jährliche Hospitalisierungsrate bis Woche 52 vor. Die Ergebnisse zur schweren EGPA-Symptomatik werden nicht dargestellt, da unklar ist, ob es sich bei den dargestellten Ergebnissen um EGPA-assoziierte Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) handelt. Die Unklarheit konnte</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.35 Z. 4-6	<p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>EGPA-assoziierte Hospitalisierungen und Hospitalisierungen wegen UE lassen sich auf der Basis der UE (UE, SUE, schwere UE) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse voneinander abgrenzen. Der Endpunkt schweres EGPA-Rezidiv umfasste zwar Asthma- oder sinunasale Rezidive, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, aber sowohl der PT Asthma als auch die entsprechenden PT für sinunasale Erkrankungen wurden in die Liste der erkrankungsbezogenen UE nach SOC und PT aufgenommen. Diese Liste wird im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereicht (siehe Tabelle 6). Damit ist eine Abgrenzung zwischen krankheitsassoziierten Effekten (EGPA-Rezidiv) und UE möglich.</p> <p>Der Endpunkt Gesamthospitalisierung (unabhängig von EGPA) wurde im Dossier nicht dargestellt. Alle Hospitalisierungen sind im Endpunkt SUE enthalten.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik gehen zwar aus den Studienunterlagen die abgefragten Symptome</p>	auch nicht durch die nachgereichten Angaben zu den berücksichtigten krankheitsbezogenen UEs beseitigt werden.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hervor, allerdings finden sich keine Angaben zum Wortlaut der einzelnen Items.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Mit Hilfe des Fragebogens wurde im Verlauf der Studie die sinunasalen Symptomatik beurteilt. Die Patient:innen wurden gebeten, die Schweregrade der folgenden sinunasalen Symptome wöchentlich ab Screening bis Woche 52 oder Ausscheiden aus der Studie mittels eines elektronischen Tagebuchs zu bewerten. Die Frage lautete (Übersetzung aus dem Englischen): “Bewerten Sie bitte Ihre Sinus- und nasalen Symptome während der letzten Woche, und ordnen Sie jedem Symptom eine der folgenden Kategorien zu: sehr schwerwiegend; schwerwiegend; moderat; leicht; nicht vorhanden.”(28)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Nase • Post-nasaler Ausfluss (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum) • Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht • Verlust oder Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns • Verstopfte Nase 	<p>In der MANDARA Studie wurde die sinunasale Symptomatik mittels dem <i>22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22)</i> erhoben. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten betrachtet, die zu Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung, d. h. eine Abnahme des SNOT-22-Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte, im Vergleich zu Studienbeginn aufwiesen.</p> <p>Es zeigt sich für den Endpunkt sinunasale Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Höhere Werte entsprechen einem höheren Schweregrad (0 = nicht vorhanden; 4 = sehr schwerwiegend)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Die Angaben werden lediglich im Sinne der Vollständigkeit nachgereicht.</p>	
S. II.14, Z. 10	<p>Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen bei einer Mepolizumab Lösung zur Herstellung einer Injektion gemäß Hilfstaxe</p> <p><u>Anmerkung:</u> „Der pU gibt an, dass den Fachinformationen von Benralizumab und Mepolizumab (29, 30) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Hierbei berücksichtigt der pU bei Mepolizumab nur die jeweilige Darreichungsform Fertigspritze bzw. -pen. Für Mepolizumab in der Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen allerdings Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an (30).“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> Für die Zubereitung einer Injektionslösung aus dem Präparat Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung fallen zusätzliche Kosten von</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>100 € gemäß Hilfstaxe pro Injektion an (31). Pro Jahr ergeben sich 1.300 € (13-mal 100 €) für sonstige GKV-Leistungen (32).</p> <p>Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist derzeit außer Vertrieb.</p> <p>Im eingereichten Dossier wurde konservativ mit der günstigsten Verabreichung von Mepolizumab verglichen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine. Die Angaben werden lediglich im Sinne der Vollständigkeit nachgereicht.</p>	

Abkürzungen: ACQ-6: Asthma Control Questionnaire, ANCA: Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies), AZA: Azathioprin, Benra: Benralizumab, bspw.: beispielsweise, BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score, bzw.: beziehungsweise, CYC: Cyclophosphamid, d: Tag, DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V., d.h.: das heißt, EGPA: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology, FEV₁: Forciertes expiratorisches Volument, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, GC: Glukokortikoide, ggf.: gegebenenfalls, GTI: Glukokortikoid-Toxizitäts-Index, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IL-5: Interleukin-5, IL-5R α : Alpha-Untereinheit des menschlichen IL-5-Rezeptors, Mepo: Mepolizumab, FG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, KI: Konfidenzintervall, max.: maximal, mg: Milligramm, MP: Methylprednisolon, NNI: Nebennierenrindeninsuffizienz, OCS: Orale Glukokortikoide, PGI-S: Patient Global Impression of Severity, PT: Preferred Term, pU: pharmazeutischer Unternehmer, RR: Relatives Risiko, TRX: Rituximab, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, u.a.: unter anderem, UE: Unerwünschte Ereignisse, W: Woche, z. B.: zum Beispiel, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Benralizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A24-113, Version 1.0, Stand: 26.02.2025, IQWiG-Berichte - Nr. 1943. 2025.
2. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94.
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Benralizumab (Fasenra) - Modul 4 A. 2024.
4. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie MANDARA - Stellungnahme. 2025.
5. Heatley H, Tran TN, Bourdin A, Menzies-Gow A, Jackson DJ, Maslova E, et al. Observational UK cohort study to describe intermittent oral corticosteroid prescribing patterns and their association with adverse outcomes in asthma. *Thorax*. 2023;78(9):860-867.
6. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):605-617.
7. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204.
8. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(3):77-104.
9. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-957.
10. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):110-116.e117.
11. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4).
12. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-546.
13. Scherbacher PJ, Hellmich B, Feng YS, Loffler C. Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2024;10(1).
14. Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.
15. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.

16. Holle JU KT AP, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, Lamprecht P, Schirmer JH, Schreiber A, Berlit P, Bley T, Blödt S, Decker L, de Groot K, Engel S, Jordans I, Frye B, Haubitz M, Holl-Ulrich K, Kötter I, Laudien M, Milger-Kneidinger K, Muche-Borowski C, Müller-Ladner U, Neß T, Nölle B, Reinhold-Keller E, Ruffer N, Scheuermann K, Venhoff N, von Vietinghoff S, Wiech T, Zänker M, Moosig F., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). 2024.
17. Lommatzsch M. CC-P, de Jong C., Gappa M., Geßner C., Gerstlauer M., Hämäläinen N., Haidl P., Hamelmann E., Horak F., Idzko M., Ignatov A., Rembert Koczulla A., Korn S., Köhler M., Lex C., Meister J., Milger-Kneidinger K., Nowak D., Pfaar O., Pohl W., Preisser AM., Rabe KF., Riedler J., Schmidt O., Schreiber J., Schuster A., Schuhmann M., Spindler T., Taube C., Virchow JC., Vogelberg C., Vogelmeier CF., Wantke F., Windisch W., Worth H., Zacharasiewicz A., Buhl R.,. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023. 2023.
18. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh). Therapiealgorithmus Aktive EGPA, S3-Leitlinie Diagnose und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060_D_Ges_fuer_Rheumatologie/060-012a2_S3_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten_Vaskulitiden_2025-01.pdf].
19. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Benralizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A18-11, Version: 1.0, Stand: 09.05.2018. 2018.
21. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):47-58.
22. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Version 5.0. 2024.
23. Merkel PA, Hellmich B, Pagnoux C, Specks U, Wechsler ME, Shih V, et al. How symptoms and treatments impact the experiences of patients with eosinophilic granulomatosis with poyangiitis participating in a clinical trial. 2024.
24. Mummler C, Mertsch P, Barnikel M, Haubner F, Schonermarck U, Grabmaier U, et al. Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Asthma Allergy.* 2024;17:557-572.
25. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy. 2023.
26. Bourdin A. WM, Jackson DJ., Siddiqui S., Baudy P., Menzies-Gow A., Necander S., Shavit A., Walton C.,. Asthma remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) following treatment with benralizumab or mepolizumab. 2024.
27. AstraZeneca GmbH. PATIENT GLOBAL IMPRESSION OF SEVERITY – GENERIC (PGIS-GENERIC). 2023.
28. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of

- Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). 2023.
29. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasenra® (Stand: Oktober 2024). 2024.
 30. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze (Stand: Juni 2024). 2024.
 31. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2025. 2025.
 32. AstraZeneca. Kostenberechnungen Stellungnahme. 2025.
 33. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):993-1000.
 34. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2088-2102.
 35. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2023.
 36. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2171-2180.
 37. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schofl C, Stalla GK. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(51-52):882-888.
 38. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose Dependency of Iatrogenic Glucocorticoid Excess and Adrenal Insufficiency and Mortality: A Cohort Study in England. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3757-3767.
 39. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921.

Anhang 1 Beispiele Nebenwirkungen unter OCS

Osteoporose

Es ist bekannt, dass die Behandlung mit OCS unabhängig von der für die OCS-Gabe maßgeblichen Indikation das Risiko für Frakturen aufgrund von Osteoporose erhöht. In einer umfangreichen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie aus dem Vereinigten Königreich (n = 488.470; 40 % pneumologische Indikation) stieg das Risiko für Frakturen bereits ab einer niedrigen Dosis von < 2,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent signifikant an. Eine Erhöhung der Dosis geht auch mit einem höheren Risiko für Frakturen einher (33). Diese Daten wurden im Jahr 2022 in die weltweit anerkannte American College of Rheumatology Leitlinie für die Prävention und Behandlung von glukokortikoidinduzierter Osteoporose aufgenommen. Dort ist die eindeutige Empfehlung: So schnell wie möglich nach dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie von $\geq 2,5$ mg/Tag für > 3 Monate soll das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose überwacht werden (34). 2023 folgte die Aufnahme dieser Empfehlung in die deutsche Dachverband Osteologie-Leitlinie. Dort wurden ebenfalls Risikofaktoren, die zur Indikationsstellung für eine Osteoporose-Basisdiagnostik berücksichtigt werden sollen, zusammengefasst. Bspw. wurden Dosen von einer oralen Glukokortikoidtherapie/Prednisolonäquivalent bereits ab < 2,5 mg/Tag für > 3 Monate als Risikofaktoren für die Entwicklung von Frakturen aufgeführt (35).

Nebennierenrindeninsuffizienz (NNI)

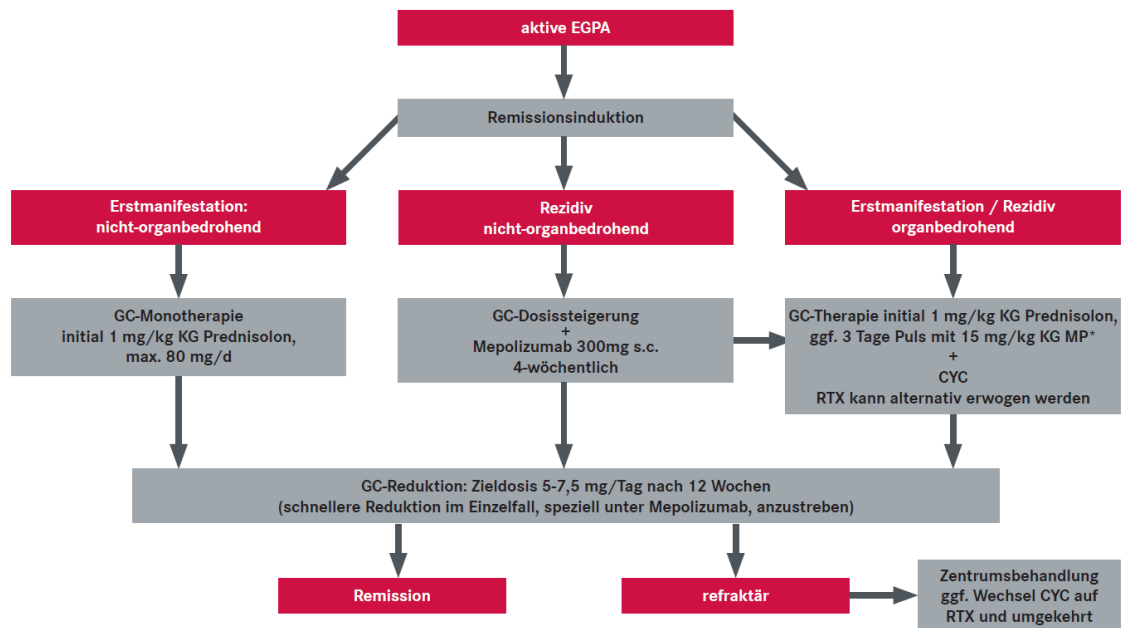
Die NNI ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung der Anwendung von Glukokortikoiden (36). Als NNI bezeichnet man die ungenügende Hormonbildung (Insuffizienz), insbesondere von Glukokortikoiden, in der Nebennierenrinde. Typische Symptome sind Muskelschwäche, niedrige Pulsfrequenz, Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Azidose und Hypoglykämie. Man unterscheidet zwischen primärer NNI (Zerstörung des Nebennierengewebes) oder sekundärer NNI (Ausfall des stimulierenden Hormons ACTH) (37). Die Anwendung von Glukokortikoiden hemmt die Bildung von ACTH, was zu einer NNI führen kann (36).

Die Prävalenz der NNI nach einer OCS-Behandlung ist hoch (48,7 %) unabhängig von der für die OCS-Gabe maßgeblichen Indikation. Es gibt keine Darreichungsform, Dosierung, Behandlungsdauer oder Grunderkrankung, für die eine NNI mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (36). Allerdings implizieren höhere Dosen, täglich wie kumulativ, und längere Anwendung, das höchste Risiko (36, 38).

In der PONENTE-Studie, einer OCS-Reduktionsstudie bei schweren Asthmatikern unter Benralizumab-Behandlung, wurde beim Erreichen einer Prednisondosis von 5,0 mg/Tag die Nebennierenfunktion bei allen Studienteilnehmern geprüft. Bei der ersten Testung hatten 60 % eine eingeschränkte Nebennierenfunktion, 2-3 Monate später betrug dieser Wert gut 38 %. Patient:innen in der PONENTE-Studie wurden zu Baseline mit median 10 mg OCS/Tag (Spanne von 5-60 mg/Tag) behandelt (21).

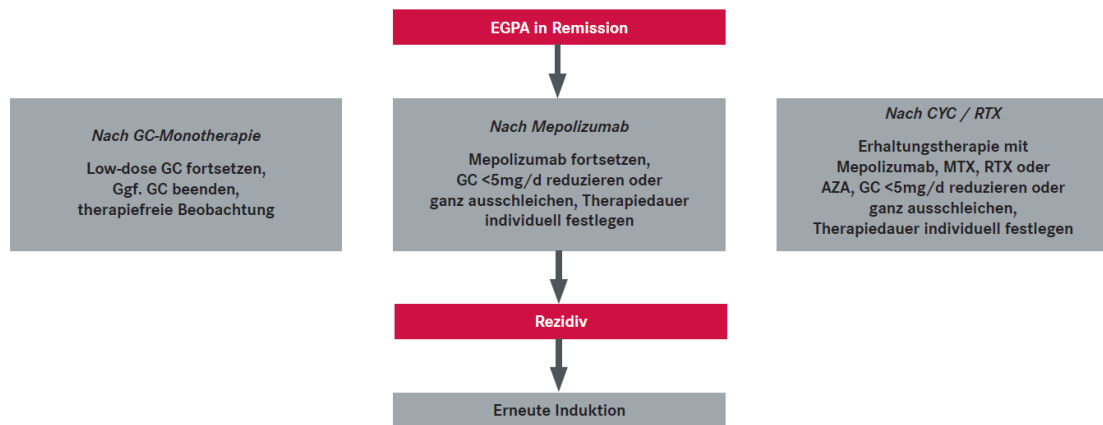
Da in der MANDARA-Studie zu Baseline ebenfalls im Median 10 mg OCS/Tag (5-40 mg/Tag) verabreicht wurden (39), hatten auch die MANDARA-Patient:innen ein hohes Risiko für eine NNI. Eine Reduktion der OCS-Dosis war deshalb geboten, da bei einer Fortsetzung der OCS-Therapie das NNI-Risiko weiter zunehmen kann.

Anhang 2 Auszug aus dem konkretisierenden Therapiealgorithmus zur S3-Leitlinie (Für eine vollständige Darstellung wird auf Referenz (18) verwiesen.)



*MP: Methylprednisolon, GC: Glukokortikoide, CYC: Cyclophosphamid, RTX: Rituximab

2 Therapiealgorithmus aktive EGPA, S3-Leitlinie Diagnose und Therapie der ANCA-Assoziierten Vaskulitiden



3 Therapiealgorithmus aktive EGPA, S3-Leitlinie Diagnose und Therapie der ANCA-Assoziierten Vaskulitiden

Anhang 3 OCS-Tapering in der Studie MANDARA

1. Tabelle 7: OCS-Taperingschema aus der Studie MANDARA

Baseline prednisolone/prednisone dose

		45-50 mg	40-44 mg	35-39 mg	30-34 mg	25-29 mg	20-24 mg	17.5- 19.5 mg	15-17 mg	12.5- 14.5 mg	10-12 mg	9.0- 9.5 mg	8.0- 8.5 mg	7.5 mg
Taper week	1	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	8	8	6	6
	2	40	35	30	25	20	17.5	15	12.5	10	8	8	6	6
	3	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	8	6	6	5	5
	4	30	30	20	20	17.5	15	12.5	10	8	6	6	5	5
	5	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	8	6	5	5	4	4
	6	20	20	17.5	17.5	15	12.5	10	8	6	5	5	4	4
	7	17.5	17.5	15	15	12.5	10	8	6	5	4	4		
	8	17.5	17.5	15	15	12.5	10	8	6	5	4	4		
	9	15	15	12.5	12.5	10	8	6	5	4				
	10	15	15	12.5	12.5	10	8	6	5	4				
	11	12.5	12.5	10	10	8	6	5	4					
	12	12.5	12.5	10	10	8	6	5	4					
	13	10	10	8	8	6	5	4						
	14	10	10	8	8	6	5	4						
	15	8	8	6	6	5	4							
	16	8	8	6	6	5	4							
	17	6	6	5	5	4								
	18	6	6	5	5	4								
	19	5	5	4	4									
	20	5	5	4	4									
	21	4	4											
	22	4	4											

Once a subject has achieved a dose of 4 mg/day OCS, the investigator should continue tapering downwards, if clinically warranted, at dose increments of 0.5-1.0 mg every 2 weeks

Im Studienprotokoll wurde ein genaues Schema für das Tapering der OCS-Dosis festgelegt. Bis Woche 4 war die Baseline-OCS-Dosis stabil beizubehalten. Ab Woche 5 sollte die tägliche OCS-Gabe bei Patient:innen mit einem BVAS = 0 entsprechend der klinischen Standardpraxis reduziert werden (28). Im Falle eines BVAS ≠ 0 konnte der Prüfarzt nach eigenem Ermessen die OCS-Dosis tapern. Täglich alternierende OCS-Dosen waren akzeptabel. Das empfohlene Tapering-Schema (**Tabelle 7**) ermöglicht eine Reduktion der OCS-Dosis alle 2 Wochen, wobei das vorläufige Ziel eine OCS-Dosis von 4mg/Tag war. Sobald die Patient:innen 4 mg/Tag erhielten, sollte die OCS-Dosis falls klinisch möglich zudem in 0,5-1 mg Schritten alle zwei Wochen weiter heruntertitriert werden.

Da gemäß Studienprotokoll die OCS-Dosis bis Studienwoche 4 stabil bleiben sollte, konnten Patient:innen frühestmöglich in Studienwoche 5 mit dem Tapern beginnen. Dieses Tapering-Konzept deckt sich inhaltlich mit dem konkretisierenden Therapiealgorithmus der S3-Leitlinie (18). Aufgrund des patientenindividuellen Charakters des OCS-Tapering ist analog zur klinischen Praxis eine idealtypische Reduktion der OCS-Dosis gemäß Taperingschema auf 0 mg/Tag innerhalb von 24 Wochen im MANDARA-Patientenkollektiv nicht regelhaft erwartbar bzw. teilweise ggf. rechnerisch nicht mögl

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Datum	20.03.2025
Stellungnahme zu	Benralizumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt bezüglich aller untersuchter Outcomes zu dem Ergebnis, dass für eine <i>add on</i> Therapie mit Benralizumab bei erwachsenen EGPA-Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Verlauf ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen kein Zusatznutzen nachgewiesen sei. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das bisher einzige zugelassene Biologikum Mepolizumab angenommen.</p> <p>Da die hier einzige verfügbare RCT, die MANDARA-Studie(1), eine head-to-head Nicht-Unterlegenheits-Studie ist, die in den vom IQWiG akzeptierten Endpunkten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ergab, ist dies eine plausible Einschätzung.</p> <p>Das IQWiG hat allerdings relevante sekundäre Endpunkte nicht berücksichtigt. Dies ist in erster Linie das Potential zur Einsparung / Vermeidung von Glucocorticoiden (GC) von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab. Das IQWiG argumentiert, diese Endpunkte seien bereits hinreichend im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht der DGRh ist diese Einschätzung nicht zielführend: Historisch zielte die Definition der Remission bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zunächst lediglich auf die Abwesenheit einer Krankheitsaktivität. Im Laufe der Zeit wurden die verwendeten Definitionen um maximale tägliche GC-Dosen erweitert, um das Problem der unerwünschten GC-Wirkungen bei höher dosierter Langzeittherapie zu berücksichtigen. Hier etablierte sich zunächst, ohne eine diesbezügliche Evidenzgrundlage (Expertenkonsens), eine Grenze von maximal 7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag(2). Dies entsprach der früher vertretenen Theorie der „Cushing-Schwelle“ und stellte ein mit den damaligen Möglichkeiten realistisches Therapieziel dar. Mit Einführung der Biologika, insbesondere mit der MIRRA(3) und später der MANDARA-Studie(1), wurden niedrigere Prednisolondosen und auch eine Prednisolon-freie Erhaltungstherapie erreichbar. Diese Studien legte daher bereits ehrgeizigere Remissionsdefinitionen mit einer maximalen Prednisolondosis von 4mg/d zugrunde. Diese Remissionsdefinitionen stellen demnach realistische Endpunkte für klinische Studien dar. Hieraus kann aber, anders als das IQWiG suggeriert, nicht geschlossen werden, eine weitere Reduktion der GC sei nicht notwendig oder sinnvoll. Aus diesem Grund sah das Protokoll der</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die durchschnittliche OCS-Dosis(reduktion) inklusive der Steroidfreiheit nicht herangezogen, da die OCS-Dosis in geeigneter Weise im Rahmen der Remissionsdefinition berücksichtigt werden sollte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>MANDARA-Studie auch eine unter 4mg/d Prednisolonäquivalent hinausgehende Reduktion und wenn möglich auch eine Beendigung der GC vor.</p> <p>Die DGRh hält es daher für sinnvoll, sekundäre Outcomes bezüglich der GC in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Der diesbezüglich wichtigste definierte sekundäre Endpunkt der Studie war die durchschnittliche tägliche orale GC-Dosis unterteilt in die Gruppen 0mg, >0 bis ≤4mg, >4mg bis ≤7,5mg und >7,5mg in Woche 48 bis 52 mit den folgenden Ergebnissen:</p> <table border="1" data-bbox="152 917 1115 1228"> <thead> <tr> <th></th> <th>Benralizumab</th> <th>Mepolizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0mg</td> <td>41%</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>>0 bis ≤4mg</td> <td>29%</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>>4mg bis ≤7,5mg</td> <td>20%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>>7,5mg</td> <td>10%</td> <td>11%</td> </tr> </tbody> </table>		Benralizumab	Mepolizumab	0mg	41%	27%	>0 bis ≤4mg	29%	43%	>4mg bis ≤7,5mg	20%	19%	>7,5mg	10%	11%	
	Benralizumab	Mepolizumab														
0mg	41%	27%														
>0 bis ≤4mg	29%	43%														
>4mg bis ≤7,5mg	20%	19%														
>7,5mg	10%	11%														

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für beide Studienarme zeigt sich eine für EGPA-Patienten sehr gute Reduzierbarkeit der GC in den low-dose Bereich. Eine vollständige Beendigung gelang aber unter Benralizumab signifikant häufiger ($p=0,04$).</p> <p>Bereits die Einsparung weniger Milligramm Prednisolon hat in der Langzeittherapie klinisch relevante Vorteile bezüglich der häufigen unerwünschten GC Wirkungen. Für eine Reihe unerwünschter GC-Wirkungen konnte gezeigt werden, dass es keine sichere Grenzdosis gibt, sondern dass ein linearer Zusammenhang zwischen GC-Dosis und unerwünschten Wirkungen besteht. Dies trifft u.a. auf die „Pergamenthaut“, Neigung zu Hauteinblutungen, den „cushingoiden Phänotyp“, Schlafstörungen sowie Ödemneigung zu(4). Auch bezüglich einer der relevantesten unerwünschten Wirkungen, der GC-induzierten Osteoporose, besteht ein zusätzlicher Nutzen durch vollständige Beendigung der GC, da bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein zusätzlicher Verlust an Knochenmasse selbst bei Dosen von 2,5mg/d Prednisolonäquivalent nachgewiesen wurden(5).</p> <p>Die DGRh sieht daher in diesem Punkt einen klinisch relevanten Zusatznutzen von Benralizumab bei EGPA.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein weiterer Zusatznutzen, wenn auch nicht im Sinne des IQWiG, besteht darin, dass mit Benralizumab eine mindestens gleichwertige Alternative zur bisher einzigen zugelassenen Therapie mit Mepolizumab besteht. Zwar sind beide Biologika der klinischen Erfahrung nach sehr gut verträglich, dennoch kommt es gelegentlich zu Therapieabbrüchen. In MIRRA wurde bei 3% der Patienten die Medikation mit Mepolizumab aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet(3). In MANDARA waren dies unter Mepolizumab ebenfalls 3%(1). Darüber hinaus kann trotz des Einsatzes der Biologika bei einem erheblichen Anteil der Patienten weiterhin keine dauerhafte Remission erreicht werden. In MIRRA erreichten den primären Endpunkt einer Remission anhaltend von Woche 36 bis Woche 48 68% der Patienten nicht. In MANDARA waren dies unter Mepolizumab 44% und unter Benralizumab 41%. Es entspricht der üblichen klinischen Praxis, bei Therapieversagen eines Biologikums auf das andere verfügbare Biologikum zu wechseln, auch wenn eine entsprechende kontrollierte klinische Studie zu diesem Vorgehen nicht vorliegt. Demnach stellt aus klinischer Sicht allein die Tatsache einer verfügbaren und zugelassenen Alternativtherapie einen Nutzen dar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Methodisch stellt sich zudem die Frage nach der Relevanz der zwei betrachteten Fragestellung. Die Differenzierung in zwei Fragestellungen je nach gravierender Organbeteiligung im Vorfeld erscheint artifiziell und entspricht nicht der klinischen Realität. Bezüglich der Therapieentscheidung wird üblicherweise von der aktuellen oder kurz zurückliegenden Aktivitätssituation ausgegangen. Eine zum Teil sehr weit zurückliegende gravierende Organbeteiligung würde daher nicht zu einer anderen Therapieeinschätzung führen, als das Fehlen einer solchen früheren gravierenden Organbeteiligung. Insofern kann dieser Argumentation des IQWiG nicht nachvollzogen werden, zumal im Weiteren der Datensatz der MANDARA-Studie akzeptiert wird und nicht etwa Patienten mit gravierender Organbeteiligung gesondert berechnet</p>	<p>Im Wesentlichen richten sich die Behandlungsempfehlungen der genannten Leitlinien^{12,13,14,15} nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. ob ein organgefährdetes oder lebensbedrohliches Erkrankungsstadium vorliegt oder nicht. Es wird daher eine Aufteilung in folgende zwei Patientengruppen als sachgerecht erachtet:</p> <p>c) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation</p> <p>und</p> <p>d) Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation</p>

¹² Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(8):1366-1383.

¹³ Emmi G, et al. Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(6):378-393.

¹⁴ Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [Online ahead of print].
<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

¹⁵ Holle JU, et al. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. 2024. [Stand 11.03.2025] <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden. Für die Gesamteinschätzung dürfte dieser Aspekt allerdings nicht relevant sein.</p> <p>Aus Sicht der DGRh ergeben sich bei diesem Verfahren Fragen, die den grundsätzlichen Umgang mit sehr seltenen Erkrankungen betrifft. So verwunderte bereits beim Verfahren zu Mepolizumab (Ergebnis: BAnz AT 20.06.2022 B1), dass ein Zusatznutzen verneint wurde, der aus Sicht der DGRh eindeutig gegeben ist. Es ist daher schwer nachvollziehbar, warum die Medikation mit Mepolizumab im aktuellen Verfahren als die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wurde, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diesem Medikament doch ohnehin keinen Zusatznutzen zubilligt? Der G-BA bzw. das IQWiG sollten Verfahren entwickeln, die der naturgemäß in aller Regel schlechteren Datenqualität und geringen Datenmenge bei sehr seltenen rheumatischen Erkrankungen Rechnung tragen.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Moosig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

1. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-21.
2. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605-17.
3. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-32.
4. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.
5. Adami G, Fassio A, Rossini M, Benini C, Pistillo F, Viapiana O, et al. Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Musculoskeletal Disease Patients Treated With Low-Dose Glucocorticoids and Prevention by Anti-Osteoporosis Medications. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1762-9.

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	24. März 2025
Stellungnahme zu	Benralizumab (Fasenra)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.03.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Benralizumab (Fasenra) im Anwendungsgebiet „Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis“.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen (Mepolizumab, Nucala) sowie in der Entwicklung befindlichen (Depemokimab) Produkt nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Benralizumab (Fasenra) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen sowie von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen und Patientenorganisationen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag diese konkret geleistet haben. Erfahrungen eines praktizierenden Mediziners im betreffenden Anwendungsgebiet sowie Patientenorganisationen können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an.</p>	
<p>Die Ableitung eines Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber Mepolizumab in der Population „rezidivierende oder refraktäre EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation“ wird als nicht adäquat erachtet</p> <p>GSK stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass sich in der Gesamtschau weder positive noch negative Effekte von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zeigen. Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ist somit für Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation („Fragestellung 2“) nicht belegt.</p> <p>Insbesondere zu der vom IQWiG ausgearbeiteten Bewertung der Endpunkte „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission zu W36 und 48“ sowie „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag zum Ende der DB-Phase: W49-52“ merkt GSK ergänzend an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer präsentierten Effektmaße – selbst bei Akzeptanz der Endpunkte – keine Quantifizierung eines Zusatznutzens ermöglichen würden.</p>	<p>Der Endpunkt „steroidfreie Remission“ wird im vorliegenden Beschluss nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da grundsätzlich Unsicherheiten bestehen, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Zeiträume für den Endpunkt „steroidfreie Remission“ geeignet sind. Für eine geeignete Auswertung zur steroidfreien Remission sollte der Endpunkt grundsätzlich für nahezu alle Patientinnen und Patienten erreichbar sein. Auf Basis der vorgelegten Zeitpunkte bleibt jedoch unklar, ob ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den gewählten Zeitpunkten (ggf. mit Ausnahme der Auswertung zu Woche 52) gar nicht die Möglichkeit hatte, eine steroidfreie Remission zu erreichen. Auch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Erreichen einer Remission sowie die Reduktion von oralen Kortikosteroiden (OCS) stellen aus Sicht von GSK wesentliche und patientenrelevante Therapieziele in der Behandlung der EGPA dar. Es ist hinlänglich bekannt, dass eine langfristige Anwendung von OCS mit erheblichen Nebenwirkungen und gesundheitlichen Risiken verbunden ist, die die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten stark beeinträchtigen können (¹Dalal, et al., 2016;²Lefebvre, et al., 2017;³Volmer, et al., 2018). Daher ist die Reduktion der Einnahme von OCS ein wichtiger Schritt, um die Behandlungssicherheit und das Wohlbefinden betroffener Patientinnen und Patienten zu verbessern (⁴Holle, et al., 2024).</p> <p>Das Erreichen einer Remission, gemäß der Definition der European League Against Rheumatism (EULAR) [Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0 und OCS-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag], ist als Therapieziel etabliert (⁵Hellmich, et al., 2022). Dennoch ist dieser Endpunkt aus Sicht von GSK nicht der Kategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ im Sinne der inferenzstatistischen Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße des IQWiG zuzuordnen (vgl. Abbildung 2) – dasselbe gilt für eine noch strengere Definition, welche eine vollständige OCS-Reduktion beinhaltet.</p>	<p>sollte der Auswertungszeitraum so gewählt werden, dass potenzielle Effekte nicht alleinig dadurch zustande kommen können, dass Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm nur wenige Wochen früher den Endpunkt erreichen.</p> <p>Darüber hinaus zeigen sich für die verschiedenen Analysen heterogene Ergebnisse. Nur für einen Teil der vorgelegten Auswertungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen zur steroidfreien Remission zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 48 sowie zu Woche 36 mit Erhalt bis Woche 52 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Benralizumab. In der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Studienende in Woche 52 zeigt sich jedoch, bei absolut deutlich höheren Remissionsanteilen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und Mepolizumab. Ebenso zeigt sich in der Auswertung zur steroidfreien Remission zu Woche 24 mit Erhalt bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit die Unsicherheiten zu den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen bzw. -zeitpunkten die Ergebnisse beeinflussen.</p>

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt- mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaß- kategorie	erheblich	0,85	0,75 und Risiko $\geq 5\%$ ^b	nicht besetzt
	beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	gering	1,00	1,00	0,90
<p>a. Voraussetzung ist, wie für alle patientenberichteten Endpunkte, die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.</p> <p>b. Das Risiko muss für mindestens 1 der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.</p>				

Abbildung 2: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße (⁶IQWiG, 2023)

Folglich ergeben sich angesichts der vom pU im Dossier präsentierten Effektmaße der Endpunkte „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission zu W36 und 48“ ($RR: 2,192 [1,012; 4,749]; p=0,047$) sowie „Anteil Patient:innen mit durchschnittlicher OCS-Dosis = 0 mg/Tag zum Ende der DB-Phase: W49-52“ ($RR: 1,708 [1,060; 2,752]; p=0,028$) zwar statistisch signifikante Effekte, die bei Betrachtung der jeweiligen Konfidenzintervalle jedoch nur als geringfügig zu bewerten sind und zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führen würden (⁶IQWiG, 2023;⁷Astra Zeneca, 2024). Bekräftigt wird dies aus Sicht von GSK auch dadurch, dass für den Endpunkt „Anteil Patient:innen mit steroidfreier Remission“ zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden konnte ($RR: 1,306 [0,821; 2,079]; p=0,259$) (⁷Astra Zeneca, 2024).

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Dalal AA; Duh MS; Gozalo L; Robitaille M-N; Albers F; Yancey S, et al. Dose-response relationship between long-term systemic corticosteroid use and related complications in patients with severe asthma. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2016; 22(7): 833-47.
2. Lefebvre P; Duh MS; Lafeuille M-H; Gozalo L; Desai U; Robitaille M-N, et al. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma. *Current medical research and opinion*. 2017; 33(1): 57-65.
3. Volmer T; Effenberger T; Trautner C; Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*. 2018; 52(4).
4. Holle J; Kubacki T; Aries P; Hellmich B; Kernder A; Kneitz C, et al. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.(DGRh), Version 1.1 2024 12.03.2025. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>.
5. Hellmich B; Holle J; Moosig F. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2022; 81(4): 286-99.
6. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 7.0 2023 11.03.2025. Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
7. Astra Zeneca, Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Benralizumab (Fasenra®), Modul 4 A, Add-on-Therapie bei erwachsenen Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 2024 11.03.2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8191/2024_11_21_Modul4A_Benralizumab.pdf.

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.03.2025
Stellungnahme zu	Benralizumab (Fasenra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Benralizumab (Fasenra) von Astra-Zeneca veröffentlicht.</p> <p>Benralizumab ist zugelassen als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Für (A) Patient:innen, mit rezidivierender oder refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation, legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Cyclophosphamid und Rituximab zur Remissionsinduktion gefolgt von Mepolizumab zum Remissionserhalt, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden, fest. Für (B) Patient:innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA ohne organgefährdende oder lebensbedrohliche Manifestation, legt der G-BA Mepolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für (A) keine geeigneten Daten vorliegen würden und sich für (B) weder Vor- noch Nachteile zeigen würden. Der Hersteller hat einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Dossier beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Benralizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. April 2025

von 10.00 Uhr bis 10.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Shekarriz

Herr Dr. Heisser

Frau Zügel

Herr Ritter

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Venhoff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Kommeter

Herr Lukas

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen heute mit einem neuen Anwendungsgebiet von Benralizumab, hier konkret EGPA. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen, damit das entsprechend dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Heisser, Frau Zügel und Herr Ritter, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie Herr Professor Dr. Venhoff, für GlaxoSmithKline Frau Kommeter und Herr Lukas sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen und seine Bemerkungen insbesondere zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung abzugeben. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Shekarriz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit zur Einführung. Wir sind heute vertreten mit Frau Zügel aus der Medizin, Herr Dr. Heisser ist für die Daten zuständig, und Herr Ritter und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung. Ich möchte in meinen einführenden Worten auf drei Punkte eingehen: Zunächst möchte ich einleitend einige Punkte zum Krankheitsbild der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis, kurz EGPA genannt, sowie zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie MANDARA vortragen. Dann möchte ich auf den aus unserer Sicht sehr maßgeblichen Punkt des IQWiG eingehen, dass weder der Endpunkt Steroidfreiheit noch die steroidfreie Remission zur Nutzenbewertung herangezogen werden können, und zum Abschluss gehe ich noch auf die von uns im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Analysen der anhaltenden steroidfreien Remission bis zum Studienende und die kumulativen OCS-Dosen über die gesamte Studiendauer ein.

Die EGPA ist eine seltene immunvermittelte Erkrankung, die sich durch Asthma im Erwachsenenalter, Blut- und Gewebseosinophilie mit Organbeteiligung sowie einer Vaskulitis der kleinen Gefäße kennzeichnet. Wir sind hier in einem Orphan-Disease-Setting bei einer chronischen Krankheit, die mit sehr unterschiedlichen Manifestationen einhergeht und oft eine langjährige Odyssee der Diagnostik und Therapie und unterschiedliche Krankheitsverläufe für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Besonders wichtig als Therapieziel sind die Kontrolle der Krankheit, also das Erreichen einer anhaltenden Abwesenheit der Krankheitsaktivität, und ein möglichst schonender Umgang mit Glucocorticoiden. Diese sind zwar sehr effektiv, haben aber bei langfristiger Gabe vielseitige, therapiebedingte Nebenwirkungen, die es zu vermeiden gilt. Das ist Konsens und gilt indikationsübergreifend.

Benralizumab ist wie Mepolizumab ein Antikörper gegen IL-5, das allerdings gezielt den IL-5-Rezeptor blockiert und damit die Eosinophilen, die bei dieser Erkrankung eine zentrale Rolle spielen, noch umfassender verringert, wie es zum Beispiel in der MANDARA-Studie gezeigt werden konnte.

Benralizumab ist der zweite Wirkstoff nach Mepolizumab, der speziell für Patienten untersucht wurde, die einen rezidivierenden oder refraktären Verlauf der EGPA haben. Untersucht wurde in der Zulassungsstudie MANDARA sowie in der Zulassungsstudie für Mepolizumab, die MIRRA-Studie, keine Erstmanifestation. Organ- oder lebensbedrohende Manifestationen zu Studienbeginn wurden aber explizit ausgeschlossen, was den Empfehlungen zum Einsatz von Mepolizumab gemäß den Leitlinien entspricht. Obwohl es sich hier um eine seltene Erkrankung handelt, wurde die hochqualitative doppelblinde Head-to-Head-Studie MANDARA durchgeführt.

In der MANDARA wurden 140 Patientinnen und Patienten rekrutiert, die entweder Mepolizumab oder Benralizumab über ein Jahr in der Randomisierung erhielten. Das primäre Studienziel war die Nichtunterlegenheit im Endpunkt der steroidsparenden Remission, das heißt, einem Krankheitsaktivitätsscore, dem Birmingham Vasculitis Activity Score von 0, sowie eine tägliche OCS-Dosis von nicht mehr als 4 Milligramm. Es konnte im Sinne des Studienziels gezeigt werden, dass Benralizumab im Endpunkt der steroidsparenden Remission zu einem vergleichbaren Therapieerfolg wie Mepolizumab führt.

Darüber hinaus gibt es noch das Therapieziel, Steroide möglichst vollständig und anhaltend auszuschleichen. Damit sind wir schon bei dem zweiten und einem wesentlichen Punkt, nämlich der Patientenrelevanz des Endpunktes der steroidfreien Remission. Das IQWiG hat in seiner Bewertung nur die Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm anerkannt. Wir sind der Meinung, dass auch eine steroidfreie Remission patientenrelevant ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte. So beschreibt der konkretisierende Therapiealgorithmus der S3-Leitlinie der DGRh das Erreichen von 7,5 Milligramm als erstes Therapieziel. Nach dem Erreichen der Remission soll aber eine weitere Reduktion auf unter 5 Milligramm oder ein komplettes Ausschleichen erreicht werden.

Im Dossier haben wir die steroidfreie Remission zu Woche 36 und 48 dargestellt und sehen unter Benralizumab statistisch signifikante Vorteile. Hier sehen wir, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab signifikant verdoppelt. Des Weiteren sehen wir einen signifikanten Vorteil in der Steroidfreiheit, die patientenindividuell auch ungeachtet der Krankheitsaktivität in der klinischen Praxis vereinbart werden kann. Hier sehen wir zu Studienende 70 Prozent mehr Patienten, die das unter Benralizumab erreichen. So waren zum Studienende 41 Prozent unter Benralizumab steroidfrei versus 26 Prozent unter Mepolizumab.

Basierend auf diesem bisher nicht erreichten Therapieerfolg leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dass diese Steroidfreiheit patientenrelevant ist, wird deutlich, wenn man sich die Risiken einer OCS-Therapie über einen langen Zeitraum auch in geringer Dosierung anschaut. Es bestehen erhöhte Risiken glukocorticoidbedingter Schäden, beispielsweise in Form von Infektionen, Osteoporose, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Nebennierenrinden-Insuffizienzen. Der Aspekt dieser Kumulation auch unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm ist mittlerweile für unterschiedliche Indikationen wie Asthma, aber auch konkret für die ANCA-assoziierte Vaskulitis belegt.

Damit komme ich zum dritten und letzten Punkt: Mit unserer Stellungnahme haben wir noch Daten nachgereicht, mit denen wir nachweisen konnten, dass der Effekt unter Benralizumab bezogen auf die steroidfreie Remission ab Woche 36 anhaltend ist. Hier sehen wir signifikante Vorteile unter Benralizumab in der anhaltenden steroidfreien Remission bis zum Studienende, das heißt 16 Wochen durchgehend ohne Krankheitsaktivität und ohne OCS. In diesem Therapieerfolg hat sich der Anteil der Patientinnen und Patienten unter Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab signifikant mehr als verdoppelt.

Unterstützend dazu haben wir die kumulativen OCS dargelegt. Hier zeigt sich ab Woche 24, dass bei Mepolizumab die kumulativen Dosen, insbesondere in den Niedrigdosisperzentilen zum Beispiel im 25. Perzentil doppelt so hoch und im 10. Perzentil sogar um den Faktor 5 höher sind. Benralizumab zeigt also im Direktvergleich gegenüber dem Therapiestandard Mepolizumab nicht nur eine potente Alternative für die anhaltende Krankheitskontrolle mit einem sehr guten Sicherheitsprofil, sondern auch Vorteile in der Steroidreduktion und statistisch signifikante Vorteile in der vollständigen Steroidfreiheit und damit eine sehr effektive Vermeidung von kumulativen glucocorticoidbedingten Nebenwirkungen für diese chronische Krankheit. Basierend auf diesen patientenrelevanten Vorteilen sehen wir für Benralizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Shekarriz, für diese Einführung. Meine erste Frage geht anknüpfend an das, was Sie vorgetragen haben, an Herrn Professor Venhoff. Herr Venhoff, Frau Shekarriz hat gerade über die Therapieziele gesprochen. Mich würde zum einen interessieren, was die primären Therapieziele der Behandlung aus Sicht des Klinikers sind. Teilen Sie das, was Frau Shekarriz unter Berufung auch auf die S3-Leitlinie gesagt hat?

Zweiter Teil: Die Zulassung umfasst formal die Behandlung von Personen mit EGPA mit und ohne organgefährdende bzw. lebensbedrohliche Manifestationen. Was ist der aktuelle Behandlungsstandard für diese Personen, vor allem dann, wenn sie ein Rezidiv erleiden oder wenn es refraktäre Verläufe gibt, damit wir da eine gewisse Vorstellung haben? Vielleicht können Sie uns einmal updaten, Herr Venhoff.

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Das mache ich sehr gern. – In großen Teilen gehe ich mit dem mit, was wir gerade von Frau Dr. Shekarriz gehört haben. In der täglichen Praxis ist es so, dass sich durch die Neuzulassung überhaupt von Biologika – und das war mit Pembrolizumab das erste Mal in der EGPA – der Umgang in der Therapie bei diesen Patienten dramatisch geändert hat, dementsprechend auch die Zielsetzungen. Das wird mit der MANDARA-Studie unterstützt, die wir in der neuen Leitlinie noch nicht vollumfänglich berücksichtigen konnten, weil die Publikation nach Abschluss der Literaturrecherche stattfand. Aber auch diese zweite Studie unterstützt das aktuelle Vorgehen, weil wir einfach Evidenz bekommen haben, die wir vorher nicht hatten.

Das ist einmal der Einsatz von zugelassenen Biologika überhaupt über das Rituximab, das Off-Label auch in den Leitlinien vorkommt, wie Sie wissen, und darüber hinaus auch die Zielsetzung, die mittlerweile anders ist. Das Ziel bei der EGPA ist schon immer die ausreichende Krankheitskontrolle gewesen. Das hieß, die Patienten sollten keine krankheitsassoziierten Symptome mehr aufweisen, und wir wollten möglichst Parameter, die für Krankheitsaktivität im Labor vorkommen, kontrollieren. Das sind bei der EGPA in erster Linie die eosinophilen Granulozyten. Das war aber mit den früheren therapeutischen Maßnahmen nur bedingt möglich und hat sich durch den Einsatz IL-5-gerichteter Therapien dramatisch geändert.

Das hat jetzt zur Folge, dass wir zum einen sagen, die Definition der Remission ändert sich. Wir gehen wesentlich strenger mit dem Ziel hinein, was die Steroide angeht. Das Ziel, das in der nächsten Leitlinie formuliert werden würde, wäre die steroidfreie Remission. Wir hatten die 7,5 Milligramm orientiert an der Cushing-Schwelle und wissen – das wurde eben sehr schön dargelegt – aus vielen anderen Indikationen und auch aus den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, dass die Kumulativdosis bei den steroid-assoziierten Nebenwirkungen eine große Rolle spielt. Durch diese neuen Biologikatherapien sind wir mittlerweile in der Lage, diese durch kontinuierlich geringere und möglichst keine Einnahme von Steroiden effektiv zu senken.

Somit verschieben sich ein wenig die Ziele. Wir sind immer häufiger in der Lage, eine Krankheitskontrolle zu erreichen, und setzen uns dann die Ziele höher. Deshalb ist die aktuelle

Leitlinie mit den 7,5 schon nahezu veraltet. Es wurde gerade betont, wir wollen weiter herunter, und das Ziel ist null. Das war vorher nur evidenzbasiert wenig gut möglich und ist jetzt erst durch MIRRA und MANDARA überhaupt in den Fokus gerückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Venhoff. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung? – Ich habe als erstes Frau Preukschat vom IQWiG und danach Frau Witt vom GKV-Spitzenverband. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich würde gerne noch einmal unsere Argumentation aus der Dossierbewertung darlegen, weil ich glaube, dass hier einige Missverständnisse bestehen. Wir haben insgesamt die Situation, dass wir für die Bewertung sehr viele verschiedene Auswertungen, Operationalisierungen der Remission vorliegen haben. Das ist unter Multiplizitätsgesichtspunkten erst einmal als sehr problematisch einzuschätzen. Das heißt, wir hatten in Modul 4 drei verschiedene Remissionsdefinitionen, alle mit dem Birmingham-Score gleich 0 und dann jeweils OCS-Schwellenwerte 7,5, 4 und Post hoc dann auch 0, das heißt die steroidfreie Remission. Für diese drei verschiedenen Remissionsdefinitionen hatten wir drei verschiedene Analysezeitpunkte vorliegen: Woche 46 und 48 die erste, Woche 52 und dann auch Woche 24 durchgehend bis 52. Wir hatten also drei mal drei gleich neun Auswertungen für die Remission vorliegen, wovon sich im Dossier letztlich nur in einer ein signifikanter Effekt zeigte, nämlich in der steroidfreien Remission zu den Zeitpunkten 36 und 48.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in der Stellungnahme nun noch zwei weitere Auswertungen zur anhaltenden steroidfreien Remission nachgereicht, das heißt durchgehend von Woche 36 bis 48 bzw. 36 bis 52. In beiden zeigt sich ein signifikanter Effekt. Also haben wir nun insgesamt drei signifikante Effekte in elf Remissionsauswertungen. Wir halten es aus inhaltlicher Sicht, aus Multiplizitätssicht insgesamt für sinnvoll, sich hier für eine Remissionsdefinition zu entscheiden, und wir haben uns für die mit dem Schwellenwert OCS kleiner 7,5 entschieden, wie sie derzeit noch sowohl in der EULAR- als auch in der S3-Leitlinie steht.

Damit sagen wir nicht, dass es nicht sinnvoll ist, OCS weiter bis auf die vollständige Steroidfreiheit auszuschleichen, dass das nicht patientenrelevant ist. Es ist natürlich ein Erfolg, dass jetzt diese steroidfreie Remission erstmals erreichbar ist. Wir glauben aber, dass wir für die Nutzenbewertung schauen müssen, was hier die prädefinierten Endpunkte waren. Da haben wir uns, auch vor dem Hintergrund der Vielzahl der Analysen, für diese Remissionsdefinition mit dem Schwellenwert 7,5 entschieden. Das ist Punkt 1.

Vielleicht noch kurz zur Steroidfreiheit: Wenn wir jetzt schon die Steroidreduktion oder die Steroidfreiheit im Rahmen der Remissionsdefinition betrachten, und ich habe gerade beschrieben, wie viele Auswertung wir hatten, glauben wir, macht es keinen Sinn, sich ergänzend noch einmal die Steroidfreiheit oder Steroidreduktion als eigenen Endpunkt anzuschauen. – Das grundsätzlich zu den verschiedenen Endpunkt-Operationalisierungen.

Wenn man aber die Haltung vertritt, wie sie der pharmazeutische Unternehmer vertritt und wie wir das auch von den Fachgesellschaften in der Stellungnahme wahrgenommen haben, dass man die steroidfreie Remission zusätzlich betrachten möchte, dann muss man aus unserer Sicht geeignete Zeitpunkte auswählen, an denen eine steroidfreie Remission für alle Patienten überhaupt realistisch erreichbar war. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert in seiner Stellungnahme, dass die Auswertungen zu Woche 24 nicht aussagekräftig sind, weil dort wegen des Taperings hoher OCS-Anfangsdosen die Steroidfreiheit noch nicht für alle Patienten erreichbar war. Aus unserer Sicht ist absolut unklar, ob diese Argumentation nicht auch auf den Zeitpunkt Woche 36 zutrifft.

Diesbezüglich hätte ich noch einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer; denn wir schätzen von einer Publikation, dass circa 20 Prozent zu Baseline eine OCS-Dosis über 15 hatten und damit nach dem Tapering-Schema aus dem Studienprotokoll eine steroidfreie

Remission zur Woche 36 nicht erreichen konnten. Uns fehlen genaue Angaben dazu, für welche Patienten eine steroidfreie Remission zur Woche 36 überhaupt erreichbar war; denn das sind die Auswertungen, in denen wir die signifikanten Effekte sehen und bei wie vielen Patienten von vornherein ein längeres Ausschleichtschemata, Tapering-Schema, vereinbart wurde. Dazu wäre eine Grafik zum Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission im Zeitverlauf hilfreich, wie wir sie auch für diese anderen Response-Definitionen haben.

Fragen wirft aus unserer Sicht auch auf, dass wir, wenn wir das Studienende Woche 52 anschauen, wo aus unserer Sicht aussagekräftige Auswertungen zur steroidfreien Remission vorliegen, dort keinen signifikanten Effekt mehr sehen. Da wäre die Frage, wie sich der pharmazeutische Unternehmer das erklärt. Das heißt, mehrere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer dazu: Ist die steroidfreie Remission zur Woche 36 erreichbar? Kann er uns dazu weitere Angaben liefern? Wie erklärt er sich, dass wir zu Woche 52 keinen signifikanten Effekt mehr zum Vorteil der Intervention sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Preukschat. – Wer möchte für den pU beginnen? – Herr Heiser.

Herr Dr. Heisser (AstraZeneca): Das war jetzt eine ganze Reihe von Punkten. Vielen Dank zunächst dafür. Vielleicht der Reihe nach: Sie haben mit der Multiplizität der Endpunkte begonnen. Aus unserer Sicht spiegelt das im Endeffekt die Vorgehensweise in der Praxis wider, dass man zuerst versucht, auf 7,5 oder unter 7,5 und danach unter 4 zu gehen. Das stimmt. Das ist zutreffend. Das haben wir uns zusätzlich angeschaut, dass man noch auf 0 geht. Das war in diesem Sinne nicht prädefiniert. Prädefiniert waren hingegen sehr wohl sowohl das Instrument der BVAS als auch OCS-prädefinierte Erhebungen gewesen. Die Kombination der beiden war in den primären Endpunkten auch prädefiniert. Wir haben schon gehört, dass die Auswertung an sich von höchster klinischer Relevanz ist. Deshalb finden wir es sehr sachgerecht, das heranzuziehen. – Zunächst so viel dazu.

Zu den weiteren Fragen vielleicht das Letzte zuerst: Sie haben auf das Studienende abgezielt. Da würden wir aus unserer Wahrnehmung argumentieren, dass die anhaltende Remission relevant ist. Einen singulären Zeitpunkt anzuschauen, ist aus unserer Sicht nicht das, was man hier tun sollte. Wir haben uns vor allem den Zeitraum angeschaut, der für die primäre Endpunktdefinition herangezogen wurde. Das waren zwölf Wochen vor letzter Dosis, deshalb Woche 36 bis 48. Wir finden, dass zwölf Wochen ein sehr robustes Kriterium sind. Das haben wir mit der Stellungnahme noch einmal getestet und es zwischen dem Ende erweitert. Da haben wir sogar 16 Wochen.

Konkret haben Sie in Ihrer Nutzbewertung die Wochen 24 bis 52 angeschaut. Das ist noch konservativer und wäre noch schöner. Wir sehen da sogar schon einen Vorteil. Da haben wir einen dreimal so hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit steroidfreier Remission. Allerdings ist der Sachverhalt – das haben Sie angesprochen –, so, dass man – – Es hängt damit zusammen, dass die Patienten schon krank sind, wenn sie in die Studie kommen. Wir haben vor allem hohe OCS-Dosen im Mittel über 10, und die Patienten sind schon, ich meine, im Mittel fünf Jahre an der Krankheit erkrankt und haben teilweise eine BVAS größer null. Wir hatten das so verstanden, dass es in diesem Kollektiv schwierig erwartbar wäre, dass so schnell auf null getapert würde, sogar wenn das der Algorithmus formal vorgeben könnte.

Wir haben diesen Tapering-Algorithmus in der Studie. Das ist eine Ideal-Maximal-Vorgabe, die, wenn man das maximale Therapieziel der steroidfreien Remission ansieht, für viele Patienten gar nicht erwartbar wäre. Das heißt, wenn wir irgendwie versuchen, das zu konkretisieren, wie viele das hätten erreichen können, dann wäre das wahrscheinlich auch nicht sachgerecht, weil es sich patientenindividuell wieder anders verhalten kann, konkret vor allem bei den Patientinnen und Patienten mit einem BVAS größer null. Es steht im Tapering-Algorithmus, dass individuell getapert werden soll. – Ich hoffe, ich konnte Ihnen soweit weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Herr Professor Venhoff, haben Sie Ergänzungen? Können Sie dazu etwas sagen? Sonst würde ich Frau Preukschat die Gelegenheit zur Nachfrage geben.

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Nur der Aspekt, dass der Großteil der Patienten in beiden Studien, MIRRA und MANDARA, oft über viele Jahre schon auf Steroiden war und refraktär über die Definition, dass man für eine adäquate Krankheitskontrolle entweder zu viel Steroid brauchte oder nicht unter die 7,5 kam. Das macht auch etwas mit den Patienten, dass da doch eine gewisse Langzeitbeziehung zu dieser Substanzgruppe, zu den Glucocorticoiden, aufgebaut wird. Man hatte kein fest vorgegebenes, rasch beschleunigtes Tapering-Schema, das eingehalten werden musste, was aus der Sicht von damals vollkommen in Ordnung war, weil man zunächst dieses Prinzip überlegen musste, wo wir aber bei anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden schon weiter sind. Da wissen wir, wie viel Potenzial in der Steroidersparnis vorhanden ist und geben das den Patienten relativ straff vor. Dieser Schritt steht hier noch aus, ist aber durch diese Substanzen möglich. Aber der Aspekt, dass wir dann eine Patientengruppe in den Studien haben, die möglicherweise unabhängig von einer festen Vorgabe eine gewisse Steroidadhärenz hatte, führt zu diesem etwas verlangsamten Tapering in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Noch einmal: Wir zweifeln überhaupt nicht an, dass es ein sinnvolles und relevantes Therapieziel ist, die Steroidfreiheit zu erreichen, wenn man diese betrachten möchte. Wir haben uns aus den beschriebenen Gründen dagegen entschieden, diese Auswertung für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Wenn man das tun möchte, muss man sich sinnvolle Zeitpunkte aussuchen. Aus meiner Sicht ist weiterhin unklar geblieben, warum die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Daten zu Woche 24 nicht geeignet sind, nicht gleichermaßen auf die Auswertung ab Woche 36 zutreffen. Wie schon gesagt, bräuchten wir, falls das dokumentiert wurde, Informationen, welche Tapering-Schemata zu Studienbeginn für welche Patienten vereinbart wurden, um beurteilen zu können, für welchen Anteil an Patienten dieser Endpunkt zu Woche 36 überhaupt erreichbar war. Die Frage, warum sich die Auswertungen zu Woche 52 unterscheiden und keinen signifikanten Vorteil mehr zeigen, ist aus meiner Sicht auch nicht beantwortet worden. Wir stimmen absolut darüber überein, dass es nicht sinnvoll ist, sich für die Steroidfreiheit einen einzelnen Zeitpunkt anzuschauen; dennoch sind diese abweichenden Ergebnisse zu Woche 52 für uns ein Indiz dafür, dass vielleicht die Auswertungen zu anderen Zeitpunkten noch nicht aussagekräftig waren. Vielleicht ist diese Studie mit der Studiendauer, wie wir sie haben, nicht dafür geeignet, eine anhaltende Steroidfreiheit in diesem Indikationsgebiet zu untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer antwortet noch einmal für den pU? Herr Dr. Heisser wieder?

Herr Dr. Heisser (AstraZeneca): Ja, sehr gern. – Zunächst aus unserer Sicht: Wir sind in einer Orphan Disease. Wir finden die Datenlage dafür sehr robust. Wir haben eine doppelblinde randomisierte Studie, einen Head-to-Head-Vergleich in einer Orphan-Indikation für ein Jahr, und wir haben aus unserer Sicht auch einen sehr robusten Effekt. Wir stimmen zu, es ist wünschenswert, dass man noch länger anhaltende Remissionsdauern erreicht. Ein halbes Jahr wäre super, da sehen wir schon numerische Vorteile, die in diesem Sinne konsistent sind. Es ist aus unserer Sicht aber im Sinne der Nutzenbewertung sachgerecht und auch hinreichend, einen Zwölf-Wochen-Zeitraum heranzuziehen, und der ist nicht willkürlich gewählt. Er ist analog zu dem Endpunkt Definition Woche 36 bis 48, und das bestätigt sich bis Woche 52. Einzelne Zeitpunkte, das habe ich eben schon gesagt – Ich hoffe, da würde ich auch anderweitig auf Zustimmung stoßen. Wenn man sich nur Woche 52 anschaut, das ist nicht das, was für die Patientinnen und Patienten wichtig wäre. Klar, einmal eine singuläre Visite ohne Steroide, ohne Krankheitsaktivität ist schön, sachgerechter wäre aber die anhaltende

Definition, und auf die beziehen wir uns. Konkret für dieses maximale Therapieziel finden wir, dass zwölf Wochen schon sehr robust sind, oder sogar 16 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Jetzt noch einmal Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ich muss leider hinnehmen, dass für mich die Frage nicht zufriedenstellend beantwortet wurde, aber ich glaube, wir kommen an der Stelle nicht mehr weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Bitte noch einmal Herr Heisser.

Herr Dr. Heisser (AstraZeneca): Entschuldigen Sie bitte, ich habe einen Punkt vergessen. Ich glaube, Sie wünschen sich patientenindividuelle Daten zu dem vorgegebenen Tapering. Das habe ich gerade vergessen. Ich hatte das von der Indikation so verstanden – ich bin aus der Datenwelt, nicht aus der medizinischen Welt –, dass für die Patienten individuelle Therapieziele vordefiniert werden. Das heißt, dieses Gespräch zwischen Arzt und Patient, das liegt nicht vor. Wir müssen davon ausgehen, dass nach bestem klinischem Ermessen getapert worden ist, und das sind alles sehr spezialisierte Zentren. Da gibt es aus unserer Sicht keine Zweifel an der Validität dieser Vorgehensweise.

Abschließend noch, wenn Sie erlauben: Steroidfreiheit an sich haben wir so verstanden: Unabhängig von der Remission mag es Patientinnen und Patienten geben, für die Steroidfreiheit als alleiniges Therapieziel vereinbart werden kann. Deshalb ist das aus unserer Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens relevant, und da sehen wir zum angesprochenen Studienende einen Vorteil, konkret 70 Prozent höhere Anteile an Patientinnen und Patienten, die das Therapieziel der Steroidfreiheit erreichen. – So viel noch von meiner Seite als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Jetzt habe ich Frau Witt, Frau Reuter und Frau Bickel. Bitte schön, Frau Witt, GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Venhoff, zunächst zum Therapiestandard bei Patienten mit rezidivierender, refraktärer EGPA mit organgefährdender oder lebensbedrohlicher Manifestation: Es ist so: Nach der noch gültigen S3-Leitlinie wird in Bezug auf die Therapiefindung grundsätzlich zwischen nicht organbedrohend und organbedrohend unterschieden. So ist es ja. Patienten ohne eine solche organbedrohende Erkrankung können bereits zur Remissionsinduktion das Mepolizumab bekommen. Ich habe mich jetzt gefragt, warum es bei Patienten mit organbedrohender Erkrankung nicht empfohlen ist.

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Es ist nicht so, dass wir das nicht sehr gerne schon machen würden, teilweise passiert es auch in der klinischen Praxis. Es wird nicht nach Leitlinie gemacht, weil die Studien MIRRA und MANDARA, also die Zulassungsstudien, die Patienten mit der schweren und potenziell organbedrohenden Situation nicht inkludiert haben, was nachvollziehbar ist, weil wir ein neues Therapieprinzip in der MIRRA-Studie eingeführt hatten. Bei den schwersterkrankten, potenziell organ- und lebensbedrohten Patienten haben wir mit Cyclophosphamid- und Rituximab-Therapie Vorgaben, wo wir schon belegt hatten, dass wir relativ zügig eine Krankheitskontrolle hinbekommen, und dann wollte man in den Studien diese hochaktiven nicht auch noch mit Cyclophosphamid, Rituximab, Mepolizumab oder Benralizumab gemischt haben. Wir haben schon gehört, das sind sehr seltene Erkrankungen. Da überhaupt so große Studien auf die Beine zu stellen, ist schon eine Herausforderung.

In der klinischen Praxis ist es bei diesen Schwersterkrankten so, dass wir aktuell mit Cyclophosphamid, was potenziell auch Toxizität für die Patienten mit sich bringt, oder alternativ Off-Label, aber auf den anderen ANCA-Vaskulitiden basierend Rituximab nutzen, hochdosiert Glucocorticoide und dann ins Tapering gehen. Diese Induktionsphase ist für die Patientinnen und Patienten sehr riskant, weil es zu bleibenden Organschäden kommen kann und wir in dieser Phase durch die Steroide auch Toxizität aufbauen, die, wie wir schon gehört

haben, kumulativ anfallen und bleiben. Das heißt, alles, was in der Zukunft kommt, auch in der Situation der Erhaltungstherapie, und die zieht sich bei der EGPA nicht über ein halbes Jahr oder ein Jahr, sondern weil es eine chronische Erkrankung ist, oft über sehr viele Jahre – – Daher wissen wir, dass wir dieses Steroid-Tapering und die Langzeitdosis der Glucocorticoide sehr ernst nehmen müssen. Das sind keine Daten, die wir in der höchsten Qualität für die EGPA vorliegen haben.

Die Erkrankung ist sehr selten, aber wir wissen, dass wir die Steroide, das, was sie an Toxizität machen, von den anderen rheumatischen Erkrankungen, auch vom Asthma auf die EGPA-Patienten transferieren können. Das ist vollkommen legitim. Da wissen wir, selbst wenn die Patienten über viele Jahre nur 5 Milligramm bekommen, und das ist unter ihrer Cushing-Schwelle, dass wir durch die Steroide Toxizität generieren. Wir sind zwar in der Lage, mit 5 bis 10 Milligramm auch die EGPA unter Kontrolle zu halten, aber dieses über ein Jahr, über zwei Jahre usw. Reduzieren oder gar Absetzen der Glucocorticoide wird für die Patientinnen und Patienten einen enormen Mehrwert darstellen. Das ist nur in der Form jetzt noch nicht zeigbar. Das wissen wir, dass es so ist, aber wir haben die Evidenz noch nicht in der Form.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Dürfte ich noch eine Nachfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Dr. Witt: Wie ist denn der Behandlungsstandard, angenommen bei Patienten, die sich bereits in Remission befinden, also die BVAS bei null und die OCS-Dosis bereits unter der Cushing-Schwelle oder bei 7,5 oder drunter liegen? Würden Sie dann auch noch mit einem Antikörper therapieren?

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Stand jetzt würde man das machen, weil wir wissen, dass wir weiter herunterkommen. Wir wissen, dass wir unter die 7,5, unter die 5 und mit einem relevanten Anteil an Patienten auch auf null kommen. Das ist ein neues Ziel, das jetzt erreichbar ist. Damit ist die Definition des Ziels auch neu. Wir können mit den Patienten immer nur das besprechen, wofür wir eine gewisse Evidenz haben, und die ist mit MIRRA und MANDARA immer besser geworden. Jetzt wissen wir, wie viele Patienten wir wirklich auf null Glucocorticoid bekommen, und die Rate war in der Vergangenheit extrem gering. Das wussten wir. Das hat sich verbessert. Wir sind mit den AWMF-Leitlinien sehr konsequent mit der Evidenz, die dahinter stehen muss, was die Empfehlung angeht. Da sind die Amerikaner teilweise entspannter und machen auch Experten-Empfehlungen. Das ist in unserer Leitlinie nicht der Fall. Daher kommen diese Steroidgrenzen. Das Ziel – und das zieht sich durch die gesamte Rheumatologie hindurch – ist, dass dort, wo wir Möglichkeiten haben, effektiver zu tapern, die Cut-off-Werte nach unten gesetzt werden und das Ziel der Steroid-Freiheit neu ausgerufen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Venhoff. – Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Reuter von der KBV, bitte.

Frau Reuter: Meine Frage zielt auf die Aufteilung der Patientengruppen ab. Die DGRh hat in ihrer Stellungnahme bemängelt, dass die Aufteilung aus ihrer Sicht nicht der klinischen Realität entspricht. So haben wir das gelesen. Ich würde Sie gerne bitten, dazu noch etwas zu sagen. Inwiefern unterscheiden sich die Patienten mit einer organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestation im weiteren Erkrankungsverlauf von Patienten, die initial keine solche Manifestation hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reuter. – Herr Professor Venhoff, bitte.

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Wir wissen bei denen mit einer schweren Organmanifestation, dass sie ein hohes Rezidivrisiko haben, das sich ähnlich wieder manifestieren, also wieder

potenziell schwerere Verläufe haben kann. Wir haben in der Initialphase die toxischeren Substanzen für die Induktion und damit sowieso ein hohes Risiko, die Kumulativsteroiddosis langfristig höher zu haben. Deshalb sind wir bei den Patienten in dem Moment, in dem im Tapering eine refraktäre Situation auftritt, in der Situation, dass wir Biologika nutzen können, und das wird auch großzügig angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nachfrage, Frau Reuter?

Frau Reuter: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an den Kliniker. Unabhängig davon, wie man mit dieser steroidfreien Remission bzw. den Ergebnissen umgeht, es handelt sich sowohl bei Benralizumab als auch bei Mepolizumab um IL-5-Antikörper. Vielleicht könnten Sie einmal Ihre klinische Einschätzung dazu mitteilen, ob Sie zwischen diesen beiden Antikörpern Unterschiede sehen oder ob davon auszugehen ist, dass sich da wirklich Unterschiede zeigen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Venhoff.

Herr Prof. Dr. Venhoff (DGRh): Das ist eine sehr berechtigte Frage, beides IL-5-gerichtet. Das Ziel ist am Ende doch etwas unterschiedlich, einmal der Rezeptor für Interleukin-5 und einmal das Molekül selbst. Diese Studie wurde jetzt auf Nichtunterlegenheit ausgerichtet, sodass man bei Erreichen des Ziels diese möglicherweise hier besprochene oder unterstellte Überlegenheit nicht zeigen kann. Was wir wissen, ist, dass wir eine andere Form von Eosinophilen-Depletion, also ein rasches Abfallen der eosinophilen Granulozyten, die Treiber in dieser Erkrankung sind, bekommen. Das sind eher Daten, die aus dem Asthma vorliegen. Das sind experimentelle Daten, die aber über das Therapieprinzip sehr gut nachvollziehbar sind.

Sie haben in der MANDARA-Studie Daten zum Abfall der eosinophilen Granulozyten präsentiert bekommen, was die Dynamik angeht. Wir haben sowohl den sehr schnellen als auch den tiefer gehenden Abfall. Wenn Sie jetzt auf die klinische Praxis hinaus wollen, kann ich Ihnen nur sagen, dass es sowohl beim eosinophilen Asthma als auch bei der EGPA Fälle gibt, wo ein Patient, der vorher unzureichend angesprochen hat, durch den Wechsel eines biologischen Präparats plötzlich besser therapierbar ist. Das ist ein Szenario, das in der Studie nicht wiedergegeben ist, was es aber aus zumindest retrospektiven Datenanalysen, die publiziert sind, ebenfalls gibt. Das kennen wir von anderen biologischen Therapieprinzipien auch. Ein gutes Beispiel sind vielleicht die TNF-Alpha-Blocker. Da haben wir schon vom Molekül her fünf komplett unterschiedliche TNF-Alpha-Blocker, jetzt noch ein großes Spektrum an Biosimilaren. Nichtsdestotrotz hat jede dieser Substanzen eine klare Berechtigung, weil insbesondere patientenindividuell einmal das eine Molekül hervorragend wirkt; wir wechseln nur auf den anderen TNF-Blocker und haben kein so gutes Ansprechen mehr. Das ist kein gefühltes Phänomen, das ist etwas, was wir sehr häufig sehen. Schon allein deshalb ist ein zweites Molekül, das nicht identisch ist – es ist kein Biosimilar, es ist ein anderer Ansatz – klar ein potenzieller Mehrwert mit einem klinischen Nutzen für die Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Venhoff. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heisser, war das eine alte Meldung, oder ist sie auf den jetzigen Komplex bezogen?

Herr Dr. Heisser (AstraZeneca): Das waren sogar zwei alte Meldungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Ihnen, Frau Shekarriz, oder wenn es

jemand anderes machen möchte, die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde ins Gedächtnis zu rufen.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Ich würde das gern wieder machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank von unserer Seite für die konstruktive Diskussion. Wir konnten hoffentlich einige Fragen klären. Zusammengefasst denke ich, wir konnten hier mit Benralizumab in einem direkten Vergleich gegenüber einem Therapiestandard mit Mepolizumab nachweisen, dass Patientinnen und Patienten eine anhaltende Abwesenheit der Krankheitsaktivität erreichen und das ohne die Notwendigkeit von Kortikosteroiden und das anhaltend über einen aus unserer Sicht sehr relevanten Zeitraum von zwölf Wochen. Das ermöglicht eine Vermeidung schwerwiegender Komplikationen und Symptome und verschafft eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Aufgrund des patientenindividuellen Charakters, der hier angesprochen wurde, das heißt, die Vorbehandlung zum Beispiel, möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass ein OCS gemäß Tapering-Schema auf null innerhalb von 24 Wochen in einem solchen Patientenkollektiv nicht regelhaft erwartbar ist, nach 36 Wochen aber durchaus schon. Daher sehen wir diese Effekte, die wir mit Benralizumab zeigen, als hochrelevant an, sodass wir hier insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an unseren klinischen Experten. Wir werden selbstverständlich noch einmal diskutieren und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier vorgetragen wurde. Wir können damit diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-327 Benralizumab

Stand: Januar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Benralizumab

[Zur Behandlung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Plasmapherese in Betracht.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertung nach §35a SGB V: Mepolizumab, Beschluss vom 19. Mai 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Benralizumab	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Fasenra ist angezeigt als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis.
Mepolizumab R03DX09 Nucala	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
Dapson D10AX05 Dapson-Fatol®	Einzelbefunde über positive Behandlungsergebnisse liegen vor bei Vaskulitiden und bei Arteriitis temporalis, wenn Kortikoide allein nicht ausreichend wirksam sind.
Glucokortikoide	
Prednisolon H02AB06 Generisch Tab.	<p>Decortin H 1 mg/5 mg/10 mg/20 mg/50 mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.</p> <p>Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2. Dosierung): Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p><u>Rheumatologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - <i>Churg-Strauss-Syndrom</i>: Initialtherapie (DS: a-b), bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva, Remissionserhaltung (DS: d) <p><u>Dermatologie</u></p> <p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <p>-[...]</p> <p>-<i>Vaskulitiden</i>: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS b bis a) [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Gefäßerkrankungen</u> Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).</p>
<p>Prednisolon H02AB06 Generisch i.v.</p>	<p>[...] <u>Rheumatologie</u> – Schwer verlaufende/lebensbedrohliche Situationen bei folgenden rheumatischen Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis und Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Polymyalgia rheumatica, systemische juvenile idiopathische Arthritis (z. B. Morbus Still, seropositive Polyarthritis), Kollagenosen, <i>Vaskulitiden</i>, rheumatisches Fieber [...]</p> <p>Prednisolut wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen.</p>
<p>Prednison H02AB07 Generisch Tab.</p>	<p>Cutason ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.</p> <p>Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2. Dosierung): Cutason wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p><u>Rheumatologie</u> –Aktive Phasen von Systemvaskulitiden (DS a, b): [...] -<i>Churg-Strauss-Syndrom</i>: Initialtherapie (DS: a – b), bei Organmanifestationen und schweren Verläufen in Kombination mit Immunsuppressiva, Remissionserhaltung (DS: d)</p> <p><u>Dermatologie</u> Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: -[...] -Granulomatöse Erkrankungen: z. B. Sarkoidose, Cheilitis granulomatosa (monosymptomatisches Melkersson-Rosenthal-Syndrom) (DS b bis a) -<i>Vaskulitiden</i>: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS b bis a) [...]</p> <p><u>Gefäßerkrankungen</u> Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, <i>Vaskulitis</i> (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methylprednisolon
H02AB04
generisch

Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.
Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:

Hauterkrankungen

Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/ oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:
[...]

- *Vaskulitiden*, z. B. *Vasculitis allergica*, *Polyarteriitis nodosa* [...]

Dosierung: Für Erwachsene [...], für Kinder [...]

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-327 (Benralizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 19. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

als Add-on-Behandlung für erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.11.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 266 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Springer JM et al., 2021 [5].

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments

Fragestellung

compare the benefits and harms of different treatment options for patients with EGPA

Methodik

Population:

- Adult patients (18 years of age or older) presenting to inpatient or outpatient settings with suspected or confirmed EGPA

Intervention/Komparator:

- Jegliche Behandlungsoption

Endpunkte:

- Disease-free survival, OS, Remission, Relapse, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019, Ovid Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB
- Newcastle-Ottawa-Scale für nicht-randomisierte Studien
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 190 Publikationen berücksichtigt, hier nur kontrollierte Studien dargestellt

Charakteristika der Population/Studien:

- K.A.

Qualität der Studien:

- Je 1 RCT mit hohem und niedrigem RoB

Studienergebnisse:

- Rituximab vs. Cyclophosphamid:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 retrospektive vergleichende Studie)

- Azathioprine + Glukokortikoide vs. Glukokortikoide alleine:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (1 RCT)
- Glukokortikoide 6 Injektionen iv plus vs. Glukokortikoide plus Cyclophosphamid 12 Injektionen iv:
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Remission jeweils 90%, ca. 80% relapse im Lauf des Follow-up (1 RCT)
- Prednisolon plus Mepolizumab vs. Prednisolon plus Placebo:
 - Remission nach 48 Wochen: OR 16,74 (95%-CI 3,61;77,56), $p < 0,001$ zugunsten Mepolizumab (1 RCT)

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are few randomized controlled treatment trials in EGPA, and when available, many have a limited number of patients with EGPA, with the primary outcomes typically derived from a mixed population that includes other forms of systemic necrotizing vasculitis leading to uncertain conclusions due to very low certainty in the effect estimates. Treatment of patients with good prognostic scores (ie, FFS = 0) with glucocorticoid monotherapy initially is associated with a high survival rate, but relapses, many of which are major, are common. The addition of AZA or MTX has not demonstrated clear benefit; however, the limited number of patients and lack of comparative trials limit the quality of the evidence. In those with active severe disease (FFS \geq 1), CYC is effective at induction of remission; however, relapse rates remain high after discontinuation of CYC, strengthening support for the use of maintenance therapies after CYC induction.

(...) Mepolizumab has been shown to be effective as an induction agent in relapsing or refractory disease; however, the randomized trial in which this agent was examined included a small number of ANCA-positive patients, and patients with severe manifestations, including cardiac involvement, were excluded leading to very low certainty in the effect estimates.

Kommentare zum Review

RoB nur für 2 von 3 RCTs dokumentiert

3.3 Leitlinien

Chung SA et al., 2021 [1].

American College of Rheumatology and the Vasculitis Foundation.

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations and expert guidance for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis (AAV), including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); and Health Technology Assessments (HTA)) were searched from the beginning of each database through June 21, 2018; updated searches were conducted from this date to July 1, 2019 for all topics, and a final targeted GPA search on July 14, 2020.

LoE

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials and a modified New-Castle Ottawa scale for observational studies.

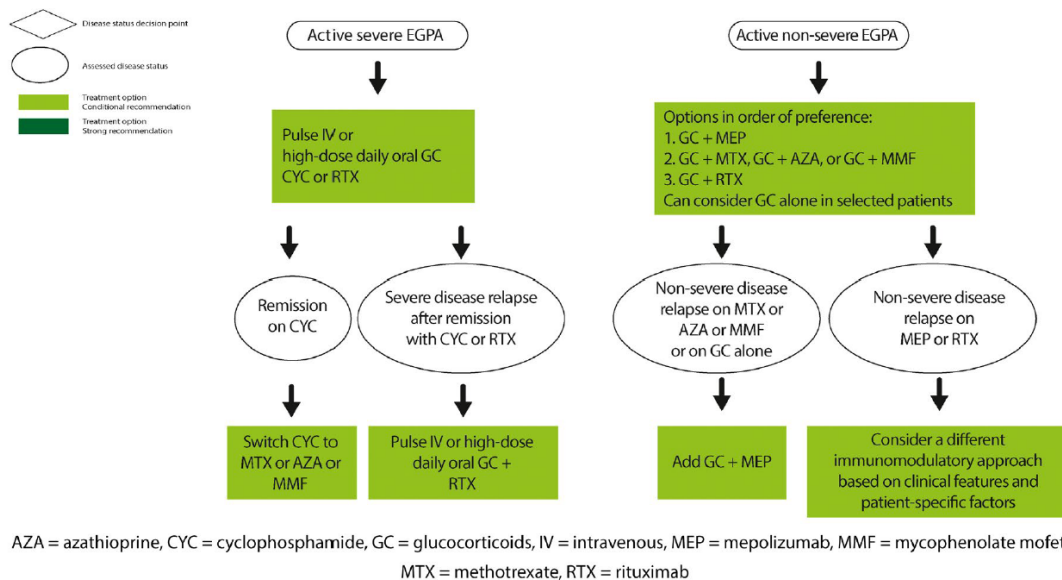
GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology to rate the quality of evidence and develop recommendations
- A recommendation could be either in favor of or against the proposed intervention and either strong or conditional. According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa); a conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.

- Consensus Building: A recommendation required $\geq 70\%$ consensus among the Voting Panel.

Recommendations and ungraded position statements for EGPA

Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)



Treatment of disease relapse

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with severe disease manifestations after prior successful remission induction with cyclophosphamide, we conditionally recommend treatment with rituximab over cyclophosphamide for remission re-induction. (LoE: Very low)

Rituximab is favored based on the general desire to avoid re-treatment with cyclophosphamide if possible and on the findings of an observational study of rituximab in relapsing or refractory EGPA (50). Cyclophosphamide may be considered in instances of recurrent cardiac involvement, since cardiac involvement is an independent predictor of death and is associated with ANCA-negative disease, as discussed in the ungraded position statement about remission induction in active, severe disease.

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with severe disease manifestations after prior successful remission induction with rituximab, we conditionally recommend treatment with rituximab over switching to cyclophosphamide for remission re-induction. (LoE: Very low)

Re-induction of remission with rituximab is favored over cyclophosphamide treatment to minimize toxicity. However, the duration of remission prior to the onset of relapse should be examined. Cyclophosphamide should be considered if a severe relapse occurred quickly

after rituximab treatment, or if cardiac involvement is present (see ungraded position statement and recommendation on this topic).

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, we conditionally recommend adding mepolizumab over switching to another agent.

(LoE: Very low)

For patients with EGPA with active asthma, inhaled therapies should be maximized prior to increasing systemic immunosuppressive therapy. Although no direct comparative data are available, mepolizumab was found to be efficacious in a randomized trial in patients specifically described in this recommendation: those with relapsing nonsevere EGPA who are receiving immunosuppressive therapy (45). It has also been independently proven to be effective in eosinophilic asthma (51). Based on this evidence, mepolizumab is recommended to treat nonsevere relapsing disease in patients receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil rather than switching to an alternative agent of that group.

Recommendation: For patients with EGPA who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving low-dose glucocorticoids and no other therapy, we conditionally recommend adding mepolizumab over adding methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil.

(LoE: Very low)

Similar to the discussion about the above recommendation, use of inhaled agents should be optimized in patients experiencing disease relapse with asthma and/or sinonasal disease. For patients with nonsevere relapsing EGPA who are receiving glucocorticoid monotherapy, starting mepolizumab would be preferred over adding methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, given the treatment's proven efficacy in this population in a randomized trial (45).

Recommendation: For patients with EGPA and high serum IgE levels who have experienced relapse with nonsevere disease manifestations (asthma and/or sinonasal disease) while receiving methotrexate, azathioprine, or mycophenolate mofetil, we conditionally recommend adding mepolizumab over adding omalizumab.

(LoE: Very low)

The published evidence on omalizumab, an anti-IgE antibody, in EGPA has been limited. Therefore, even for a patient with high serum IgE levels, mepolizumab is the preferred choice based on evidence from the randomized controlled trial (45).

Other considerations

Recommendation: For patients with EGPA who are receiving cyclophosphamide or rituximab, we conditionally recommend prescribing medications for prophylaxis to prevent *P jirovecii* pneumonia.

(LoE: Low)

Prophylaxis to prevent *P jirovecii* pneumonia is discussed above in the GPA/MPA recommendations. The same considerations regarding prophylaxis to prevent this condition in patients with GPA/MPA apply to those with EGPA.

Referenzen aus Leitlinien

45. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.

50. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open* 2019;5:e000905.

51. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.

Emmi G et al., 2023 [2].

Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Zielsetzung/Fragestellung

Here, we present comprehensive, evidence-based, cross-discipline guidelines for the diagnosis and management of EGPA, in order to contribute to the harmonization of patient care, improve quality of care and provide reliable instruments for patient education.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

“This guideline follows the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines”

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: nein;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: keine externe Begutachtung;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2021, Pubmed, Embase, Cochrane Library

LoE

- Gemäß Oxford Center for Evidence-Based Medicine

GoR

TABLE 2 Category definitions for therapeutic apheresis

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision-making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB/Ethics Committee approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

Abbreviation: IRB, Institutional Review Board.

TABLE 3 Grading recommendations, strength and quality of evidence

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher-quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

Source: Adopted from References 1 and 2.

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen mittels Delphi-Verfahren und 10-Punkteskala abgestimmt

Empfehlungen

Statement	Level of evidence ^a	Grade of recommendation ^b	Level of agreement, mean (SD)
1. The diagnosis of EGPA should be considered in patients with asthma, chronic rhinosinusitis and eosinophilia who develop end-organ involvement, particularly peripheral neuropathy, lung infiltrates, cardiomyopathy or other complications (for example, skin, gastrointestinal or kidney involvement).	2b	B	9.9 (0.4)
2. There are no diagnostic criteria for EGPA. Classification criteria (including the 1990 ACR criteria and 2022 ACR-EULAR criteria) have established sensitivity and specificity, but should not be used as diagnostic criteria, as they were not developed for this purpose. Additional criteria (such as those used in the MIRRA trial) are based on expert opinion and require validation. A diagnosis of EGPA should be based on highly suggestive clinical features, objective evidence of vasculitis (for example, from histology), and ANCA.	2b	B	9.2 (1.4)
3. The diagnostic evaluation of patients with suspected EGPA should always be multidisciplinary; it should rule out other eosinophilic and vasculitic disorders and investigate the main disease complications, particularly heart, respiratory, skin, renal and nervous system involvement, along with ANCA and eosinophilia. Biopsy is recommended when feasible, but is not essential to make the diagnosis of EGPA.	3b	C	9.5 (0.9)
4. ANCA testing should be performed in all patients with suspected EGPA. ANCA are detectable in 30–40% of patients with EGPA, most of whom test positive for MPO-ANCA. MPO-ANCA-positive patients frequently show features of vasculitis, such as glomerulonephritis, neuropathy and purpura, whereas ANCA-negative patients more frequently manifest cardiomyopathy and lung involvement.	2a	B	9.7 (0.7)
5. EGPA remission is defined as the absence of clinical signs or symptoms attributable to active disease, including asthma and ENT manifestations. The daily dose of glucocorticoids should also be considered for the definition of remission, and a maximum daily dose of 7.5 mg of prednisone can be chosen as the cut-off.	5	D	8.9 (1.2)
6. Remission-induction treatment should be tailored on the basis of clinical manifestations with prognostic relevance. Organ-threatening manifestations included in the Five-Factor Score (renal insufficiency, proteinuria, cardiomyopathy, gastrointestinal tract and central nervous system involvement) as well as peripheral neuropathy and other rare manifestations (for example, alveolar haemorrhage) should be considered when choosing remission-induction strategies.	2b	B	9.5 (0.9)
7. For remission induction in patients with new-onset, active EGPA, glucocorticoids should be administered as initial therapy. In patients with severe disease (unfavourable prognostic factors discussed in Statement 6) cyclophosphamide or, as an alternative, rituximab, should be added. In patients with non-severe disease, glucocorticoids alone should be used.	2b	B	8.4 (1.6)
8. For remission maintenance, in patients with severe EGPA, we recommend using rituximab, mepolizumab or traditional DMARDs in combination with glucocorticoids. In patients with non-severe EGPA, we suggest glucocorticoids, alone or in combination with mepolizumab. Glucocorticoids should be tapered to the minimum effective dosage to reduce toxicity.	2b	B	8.2 (1.8)
9. EGPA relapse is defined as the recurrence of clinical signs or symptoms attributable to active disease following a period of remission. The need for an increase in the glucocorticoid dosage or the initiation of or an increase in an immunosuppressant should also be considered as a relapse. The relapse or new onset of systemic vasculitis (systemic relapse) should be differentiated from the isolated exacerbation of asthma and ENT manifestations (respiratory relapse).	5	D	9.4 (1.0)
10. Relapses should be treated according to type (systemic versus respiratory) and severity. For severe systemic relapses, we recommend using rituximab or cyclophosphamide with glucocorticoids. For non-severe systemic and respiratory relapses, we recommend increasing the dose of glucocorticoids and/or adding mepolizumab.	2b	C	8.9 (1.5)
11. Refractory EGPA is defined as unchanged or increased disease activity after 4 weeks of appropriate remission-induction therapy. The persistence or worsening of systemic manifestations should be distinguished from that of respiratory manifestations.	5	D	9.1 (1.0)
12. The IL-5 inhibitor mepolizumab in combination with glucocorticoids is recommended to induce remission in patients with relapsing-refractory EGPA without organ- or life-threatening manifestations. Mepolizumab can also be used for remission maintenance, particularly in patients requiring a daily prednisone dose ≥ 7.5 mg for the control of their respiratory manifestations.	2b	B	9.3 (1.4)
13. In patients with EGPA who have active asthma or ENT involvement, topical and/or inhaled therapy must be optimized. The approach to the management of these disease manifestations must involve specialists such as pulmonologists and otolaryngologists.	5	D	9.8 (1.0)
14. Treatment decisions should be modified as necessary in special populations of patients such as children, elderly patients, women of child-bearing age and those with comorbidities. There is still no evidence that different phenotypes (such as ANCA-positive versus ANCA-negative) necessitate different approaches.	5	D	9.7 (0.7)
15. Although some laboratory parameters (for example, eosinophil count or ANCA) are commonly monitored, there are no reliable biomarkers to measure disease activity in EGPA. Disease activity should therefore be assessed on follow-up only using validated clinical tools.	5	D	9.4 (1.1)
16. Routine monitoring of EGPA-related manifestations, with particular reference to lung function, cardiovascular events and neurological complications, is recommended. Long-term monitoring of comorbidities (such as cancer, infections and osteoporosis) is also recommended.	2b	B	9.7 (0.6)

^aLevel of evidence was graded according to the grading system from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine²⁹ and based on the design and validity of the available studies, on a scale from 1a (systematic reviews of randomized controlled trials) to 5 (expert opinion). ^bGrading was based on the total body of evidence using a letter scale from A (highest; consistent level 1 studies) to D (lowest; level 5 evidence or very inconsistent or inconclusive studies of any level). ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear–nose–throat; MPO, myeloperoxidase.

Hintergrund

Statement 10:

The treatment of relapses depends primarily on their type (systemic versus respiratory relapses) and severity (severe versus non-severe, for systemic relapses), but should also take into account previous treatments and the burden of chronic damage. For severe systemic relapses, rituximab or cyclophosphamide can be considered the main remission-induction agents. Rituximab can be preferred over cyclophosphamide, especially when re-treatment with cyclophosphamide is to be avoided, as in patients who previously achieved remission on rituximab or failed to respond to cyclophosphamide. Cyclophosphamide can be considered in recurrent and severe cardiac disease,

in other severe or life-threatening complications and/or in patients who previously failed to respond to rituximab. These recommendations are essentially based on the results of observational studies^{25,26,70,77}, as none of the published trials enrolled patients with severely relapsing disease.

For patients with non-severe systemic relapses, several options are available, and must be chosen on a patient-by-patient basis. Some minor relapses can be managed with optimization of glucocorticoid therapy; mepolizumab can also be used in addition to glucocorticoids to treat minor relapses. For respiratory relapses, a stepwise approach should be followed.

25. Emmi, G. et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 952–954 (2018).

26. Mohammad, A. J. et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann. Rheum. Dis.* 75, 396–401 (2016).

70. Casal Moura, M. et al. Asthma control in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis treated with rituximab. *Clin. Rheumatol.* 39, 1581–1590 (2020).

77. Maritati, F. et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS ONE* 12, e0185880 (2017).

Statement 12:

IL-5 is a key cytokine for eosinophil maturation, differentiation and survival. In the past decade, interest around the use of therapies targeting IL-5 or IL-5 receptor in EGPA has been growing. Among them, the monoclonal antibody mepolizumab was tested in observational studies^{85–87} and subsequently in the phase III MIRRA RCT²⁰, which included 136 patients with relapsing or refractory EGPA and without life- or organ-threatening manifestations. The results of this trial indicate that mepolizumab (300 mg every 4 weeks) is effective at inducing and maintaining remission, while improving lung function and allowing glucocorticoid sparing⁸⁸.

However, cohort studies have shown that a lower mepolizumab dosage (100 mg every 4 weeks) is also effective for EGPA, especially for the control of respiratory manifestations^{19,73}. In the largest of these studies¹⁹, the efficacy of 100 mg every 4 weeks and 300 mg every 4 weeks was comparable, although these findings resulted from a retrospective analysis. We recommend consideration of mepolizumab for induction therapy in patients with relapsing-refractory disease without organ or life-threatening manifestations. Mepolizumab should also be considered for remission maintenance, mainly for the control of asthma and to reduce glucocorticoid exposure.

19. Bettiol, A. et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol.* 74, 295–306 (2022).

20. Wechsler, M. E. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 376, 1921–1932 (2017).

73. Canzian, A. et al. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study. *Arthritis Rheumatol.* 73, 498–503 (2021).

85. Kahn, J. E. et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 267–270 (2010).

86. Kim, S., Marigowda, G., Oren, E., Israel, E. & Wechsler, M. E. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 1336–1343 (2010).

87. Moosig, F., Gross, W. L., Herrmann, K., Bremer, J. P. & Hellmich, B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann. Intern. Med.* 155, 341–343 (2011).

88. Steinfeld, J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 2170–2177 (2019).

Hellmich B et al., 2023 [3,4].

European Alliance of Associations for Rheumatology

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Zielsetzung/Fragestellung

These recommendations address the diagnosis and treatment of adult patients with AAV and are intended to give advice to clinicians, other health professionals, pharmaceutical companies and regulatory organisations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: keine externe Begutachtung;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Februar 2022, PubMed, EMBASE, Cochrane Library

LoE/GoR

- Summary of findings tables (SoF) were created. Risk of bias (RoB) in individual studies was systematically assessed at study level using the Cochrane revised tool for assessing risk of bias for RCTs (RoB2), the ROBINS-1 tool for observational studies, QUADAS II for studies on accuracy of diagnostic tests and AMSTAR II for meta-analyses. As per EULAR SOP, each article was assigned a level of evidence (LoE) according to the standards of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)

GRADES OF RECOMMENDATION

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Sonstige methodische Hinweise

keine

Empfehlungen

11	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA with organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with a combination of high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide. A combination of high-dose glucocorticoids and rituximab may be considered as an alternative.	2b	B	100	9.6±0.8
12	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA without organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with glucocorticoids.	2b	B	95	9.3±0.9
13	For induction of remission in patients with relapsing or refractory EGPA without active organ-threatening or life-threatening disease, we recommend the use of mepolizumab.	1b	B	70	8.9±1.3
14	For maintenance of remission of EGPA after induction of remission for organ-threatening or life-threatening disease, treatment with either methotrexate†, azathioprine‡, mepolizumab‡ or rituximab‡ should be considered	2b†	B	85	8.8±1.5
		4‡	C		
	For maintenance of remission of relapsing EGPA after induction of remission for non-organ-threatening or life-threatening manifestations at the time of relapse, we recommend treatment with mepolizumab.*	1b*	A		

Referenzen aus Leitlinien

77 Terrier B, Pugnet G, deC, et al. Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A double-blind, randomized, controlled trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2021;73. Available: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategyfor-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-doubleblind-randomized-controlled-trial/>

78 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.

173 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175–86.

174 Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60–9.

180 Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686–93.

184 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2107–16.

187 Steinfeld J, Bradford ES, Brown J. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2170–7.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] this term only
4	MeSH descriptor: [Systemic Vasculitis] this term only
5	((eosinophil* OR granulomato*) AND (polyangiiti* OR vasculiti*)):ti,ab,kw
6	(Wegener* OR Churg* OR EGPA):ti,ab,kw
7	(allergic AND (angiiti* OR granulomato*)):ti,ab,kw
8	((ANCA OR (pauci NEXT immune)) AND vasculiti*):ti,ab,kw
9	(systemic NEAR/5 vasculiti*):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Granulomatosis with Polyangiitis[mh]
2	Churg-Strauss Syndrome[mh]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[mh:noexp]
4	Systemic Vasculitis[mh:noexp]
5	(eosinophil*[tiab] OR granulomato*[tiab]) AND (polyangiiti*[tiab] OR vasculiti*[tiab])
6	Wegener*[tiab] OR Churg*[tiab] OR EGPA[tiab]
7	allergic[tiab] AND (angiiti*[tiab] OR granulomato*[tiab])
8	(ANCA[tiab] OR ANCA[tiab] OR pauci-immune[tiab]) AND vasculiti*[tiab]
9	systemic[ti] AND vasculiti*[ti]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab])

#	Suchfrage
	OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Granulomatosis with Polyangiitis[mh]
2	Churg-Strauss Syndrome[mh]
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[mh:noexp]
4	Systemic Vasculitis[mh:noexp]
5	(eosinophil*[tiab] OR granulomato*[tiab]) AND (polyangiiti*[tiab] OR vasculiti*[tiab])
6	Wegener*[tiab] OR Churg*[tiab] OR EGPA[tiab]
7	allergic[tiab] AND (angiiti*[tiab] OR granulomato*[tiab])
8	(ANCA[tiab] OR ANCA[tiab] OR pauci-immune[tiab]) AND vasculiti*[tiab]
9	systemic[ti] AND vasculiti*[ti]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
12	(#11) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(8):1088-1105.
2. **Emmi G, Bettioli A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al.** Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(6):378-393.
3. **Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al.** EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [Online ahead of print].
4. **Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Tomasson G, et al.** Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 2 - treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD Open* 2023;9(2):e003083.
5. **Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, et al.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(2):101-110.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-327

Verfasser	
Name der Institution	Medius Kliniken gGmbH
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Prof. Müller, LL-Beauftragter, DGf Angiologie und Gefäßmedizin (DGA) Prof. Schneider, LL-Beauftragter, DGf Rheumatologie (DGRh) Prof. Krüger, Kommissionsmitglied der AWMF-Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“, DGf Rheumatologie (DGRh) Frau Flender, Geschäftsführerin der DGf Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Datum der Erstellung	30. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Add-on-Behandlung für erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
1. Grundlagen
<p>1.1. Wissenschaftliche Grundlage des Behandlungsstandards: Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung ¹. Aufgrund ihrer Seltenheit liegen zur Therapie der EGPA nur wenige höherwertige prospektive Studien vor, die teils auch Patienten mit anderen Vaskulitisformen wie der MPA oder Polyarteriitis nodosa (PAN) enthielten. In Deutschland sind derzeit lediglich Prednisolon und Mepolizumab zur Therapie der EGPA formal zugelassen. Für Cyclophosphamid liegt eine Zulassung zur Therapie „systemischer Vaskulitiden“ vor, was die EGPA aber einschließt. Bei allen anderen in der Folge beschriebenen Therapieverfahren handelt es sich somit formal um off-Label-Therapien.</p> <p>In der 2017 publizierten S1 Leitlinie zu <i>Diagnose und Therapie der AAV</i> sind Empfehlungen zur Therapie der EGPA enthalten ². Die Literatursuche zur S1-Leitlinie umfasste einen Zeitraum bis März 2016. Da seit 2016 neue Studienergebnisse publiziert wurden die u.a. zur Zulassung von Mepolizumab für die EGPA führten sind die Empfehlungen der S1-Leitlinie nicht mehr aktuell. Es wird daher derzeit eine Neufassung der Leitlinie erarbeitet (jetzt als S3 Leitlinie) die voraussichtlich im Jahr 2024 publiziert wird.</p>

Den aktuellen Behandlungsstandard für die EGPA gibt die im März 2023 publizierte *Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) wieder³. Die EULAR Recommendations basieren auf einer systematischen Literatursuche⁴ und einem strukturierten Konsensverfahren und entsprechen daher vom methodischen Aufwand einer S3 Leitlinie⁵.

1.2. Definition der EGPA: Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist gemäss der Chapel-Hill Konsensuskonferenz zur Nomenklatur der Vaskulitiden definiert als eine Systemerkrankung mit eosinophilenreicher und nekrotisierender granulomatöser Entzündung, die häufig die Atemwege betrifft und als nekrotisierende Vaskulitis, die prädominant kleine bis mittelgroße Gefäße betrifft und assoziiert ist mit Asthma und einer Eosinophilie⁶. Autoantikörper gegen neutrophile cytoplasmatische Antigene (ANCA) finden sich bei etwa 30 % aller Patienten und treten häufiger auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist^{6,7}. ANCA sind die immunserologischen Marker der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA)^{8,9}. Diese Vaskulitiden kleiner Gefäße werden daher zusammen mit der EGPA unter dem Begriff „ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV)“ in der Chapel-Hill Nomenklatur von anderen systemischen Vaskulitiden mit prädominantem Befall kleiner Gefäße abgegrenzt⁶.

Da eine systemische Vaskulitis nicht bei allen Patienten vor Beginn einer Therapie auftritt, kommt in aktuellen klinischen Studien eine modifizierte Definition der EGPA zur Anwendung, welche auch Patienten mit Blut- und Organ-Eosinophilie ohne Vaskulitis inkludiert. Gemäss den sog. MIRRA-Kriterien ist die EGPA wie folgt definiert¹⁰: Asthma + Blut-Eosinophilie von mindestens 10 % (oder mehr als 1000 Eosinophilie/cmm²) + zwei oder mehr der folgenden Kriterien: histologischer Nachweis einer eosinophilen Vaskulitis, perivaskuläre eosinophile Infiltration oder eosinophilenreiche granulomatöse Entzündung; Neuropathie; pulmonale Infiltrate; Sinusnasale Abnormalität (Sinusitis); Glomerulonephritis; alveoläre Hämorrhagie, palpable Purpura, ANCA-Positivität.

Der in der Fragestellung verwendete Begriff „**Add-On-Therapie**“ ist im Folgenden als additive immunmodulierende Therapie zusätzlich zu Glukokortikoiden definiert.

1.3. Kategorisierung und Therapie-Stratifizierung nach Krankheitsschwere: Die Behandlung der EGPA richtet sich wesentlich nach der Krankheitsschwere und -ausdehnung sowie dem Therapiestadium (aktive Erkrankung vs. Rezidiv). Patienten mit aktiver EGPA (Neuerkrankung oder Rezidiv) sollten bezüglich ihrer Krankheitsschwere kategorisiert werden. Dabei werden Patienten mit schwerem Organbefall bzw. drohendem Organverlust (z.B. kardiale Beteiligung) von Patienten mit fehlender Bedrohung der Organfunktion (z.B. Purpura, Arthritis, Episkleritis) unterschieden.

2. Therapie

2.1 Therapiestrategie: Bei aktiver Erkrankung (Neuerkrankung oder Rezidiv) erfolgt eine in der Regel intensivere immunsuppressive Therapie (**Remissionsinduktion**, s.u.). Da es auch nach erfolgreicher remissionsinduzierender Therapie nach Beendigung dieser Therapie häufig zu Rezidiven kommt¹¹ schießt sich an die remissionsinduzierende Therapie in der Regel eine weniger aggressive immunsuppressive Therapie an (**Remissionserhaltung**, s.u.)².

2.2 Remissionsinduktion

2.2.1 Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion einer EGPA mit potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsstärke B) aus einer Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden (GC) und einer add-on-Gabe von Cyclophosphamid (CYC)³.

Glukokortikoide (GC): Im Rahmen der Remissionsinduktion wird die GC-Therapie in der Regel mit einer Dosis von 1 mg/kg (maximal 80 mg/Tag) begonnen^{2,12,13}. Bei kritischem Organbefall empfehlen die Leitlinien die Gabe von Methylprednisolon (250 bis 1000 mg über 3 Tage). In den

ersten größeren multizentrischen AAV-Studien wurden die GC eher langsam auf eine Dosis um 15 mg nach 3 Monaten reduziert ^{14,15}.

CYC: Die Empfehlungen zum Einsatz von CYC als first-Line add-on-Therapie bei der EGPA mit schlechter Prognose leiten sich aus prospektiven Studien der französischen Vaskulitistudiengruppe ab ¹⁶⁻¹⁸. In einer prospektiven multizentrischen Studie führte die Gabe von 12 CYC-Pulsen zu signifikant weniger Rezidiven als die Gabe von 6 Pulsen ¹⁶.

Gemäß den Empfehlungen von EULAR wird CYC in Europa als intravenöse Pulstherapie nach dem CYCLOPS-Protokoll verabreicht, da diese im Vergleich zur vergleichbar wirksamen oralen Dauertherapie eine 50 % geringere kumulative CYC-Dosis benötigt ¹⁹, was im Hinblick auf potenzielle CYC-induzierte Langzeitschäden vorteilhaft erscheint. Um das Risiko von Langzeitschäden zu begrenzen, sollte die kumulative CYC-Dosis möglichst niedrig gehalten werden. Eine valide Datenbasis zur Empfehlung einer maximalen kumulativen Dosis existiert nicht. BSR und CANVASC nennen eine Höchstmenge von 25 g CYC kumulativ die nicht überschritten werden sollte ^{20, 21}.

Alternativtherapien: Publierte Head-to-Head-Studien von CYC im Vergleich zu einer GC-Monotherapie oder anderen add-on-Therapie liegen für die EGPA mit schlechter Prognose nicht vor. Basierend auf den Ergebnissen einer bis dato nur als Kongressabstract publizierten randomisierten Studie (REOVAS) ²² wird in den EULAR-Empfehlungen als Alternative zu Cyclophosphamid zur Remissionsinduktion bei EGPA mit Lebens- oder Organbedrohlicher Manifestation genannt [19]. Eine Add-on-Therapie mit Plasmapherese zeigten in einer prospektiven Therapiestudie bei Patienten mit EGPA oder PAN und ungünstigen Prognosefaktoren keinen Vorteil im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit CYC und GC ¹⁸.

2.2.2 Add-On-Therapie zur Remissionsinduktion bei Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionsinduktion einer EGPA mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne Organ- oder Lebensbedrohliche Manifestationen ohne potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen von 2023 aus einer Kombination aus Glukokortikoiden und Mepolizumab (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsstärke B) ³.

Mepolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5), der seit dem Jahr 2021 in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c. als Zusatzbehandlung für Pateinten ab 6 Jahren mit Schubförmiger remittierender oder refraktärer EGPA in Deutschland zugelassen ist. Die Wirksamkeit von Mepolizumab bei Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA und erhöhtem GC-Bedarf wurde in 2 offenen einarmigen Pilotstudien und einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht ^{10,23}. In die randomisierte doppel-blinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden 126 Patienten mit Rezidiv oder refraktärem Verlauf einer EGPA (Diagnose nach den o.g. MIRRA-Kriterien) mit einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten und einer Prednisolondosis zwischen 7.5 und 50 mg pro Tag eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert: Fortsetzung der Standardtherapie oder Standardtherapie + Mepolizumab einer im Vergleich zur Asthmatherapie 3-fach höheren Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c.. Die Prednisolondosis blieb 4 Wochen stabil und wurde dann sofern möglich reduziert. Co-primäre Endpunkte waren die Zahl der Wochen in Remission unter einer auf 4 mg reduzierten Prednisolondosis und der Anteil der Patienten in Remission in Woche 36 und 48. Die beiden co-primären Endpunkte der Studie wurden erreicht. Nur 3 % der Patienten im Placebo-Arm im Vergleich zu 28 % der Patienten im Mepolizumab-Arm erreichten eine für mindestens 24 Wochen stabile Remission (Odds Ratio 5.91; 95 % Konfidenzintervall 2.68-13.03; P>0.001). Zudem waren im Mepolizumab-Arm mehr Patienten in Woche 36 und 48 in Remission als im Placebo-Arm (32 % vs. 3 %; P<0.001). Der Unterschied blieb auch bei Anwendung der weniger stringenten

EULAR-Remissionskriterien (BVAS=0, Prednisolon \leq 7.5 mg statt 4 mg) bestehen (32 % vs. 9 %). Die Rezidivrate pro Jahr war mit 2.27 im Placebo-Arm doppelt so hoch wie im Mepolizumab-Arm ($P < 0.001$). Auch die Rate schwere Rezidive war im Mepolizumab-Arm um 44 % reduziert (0.12 vs. 0.21). Vaskulitisrezidive traten bei unter Placebo (65 %) häufiger auf als unter Mepolizumab (43 %). Reine Vaskulitisrezidive traten aber seltener als reine Asthma- oder Sinusitis-Rezidive oder kombinierte Rezidive auf. Die durchschnittliche GC-Dosis lag in den letzten 4 Wochen der Studie im Mepolizumab-Arm signifikant unter der im Placebo-Arm (Odds-Ratio 0.2, $P < 0.001$). Die mittlere Höhe der GC-Dosis während der gesamten Studie lag bei 9.5 mg im Mepolizumab-Arm und 13.5 mg im Placebo-Arm. Schwere Nebenwirkungen (insbesondere schwere Infektionen) traten nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo.

Alternativtherapien: Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA-Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) haben gezeigt, dass eine Therapie mit Azathioprin zusätzlich zu Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Glukokortikoidmonotherapie keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen Glukokortikoidbedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitis-Exazerbationen hat und somit keine sinnvolle Therapie darstellt [25]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen zudem, dass unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Glukokortikoiden innerhalb von 5 Jahren 43 % aller Patienten ein Rezidiv erleiden [26]. Ergebnisse der aktuellen systematischen Literatursuche zu den EULAR Recommendations haben gezeigt, dass zum Einsatz von Methotrexat oder anderen mittelpotenten Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil oder Leflunomid bei der EGPA keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen, aus denen eine Empfehlung zu einer Alternativtherapie abgeleitet werden könnte ⁴.

2.3 Remissionserhaltende Therapie

2.3.1 Add-On-Therapie zur Remissionserhaltung bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung einer EGPA nach einem unmittelbar vorausgegangenem Rezidiv mit potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen von 2023 aus entweder Methotrexat (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsstärke B), Azathioprin (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C), Mepolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C) oder Rituximab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke C) ³. Da für die Remissionserhaltende Therapie der EGPA mit potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen keine qualitativ hochwertigen Studien vorliegen ⁴ ist der Empfehlungsgrad für diese Therapiesituation niedrig.

Alternativtherapien: Alternativtherapien werden nicht empfohlen ³, da die systematische Literatursuche ⁴ keine ausreichende Evidenz gefunden hat, um eine Empfehlung zur einer routinemässigen Anwendung anderer Therapie auszusprechen.

2.3.2 Add-On-Therapie zur Remissionserhaltung bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose ohne potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:

Therapie der ersten Wahl: Die Standardtherapie zur Remissionserhaltung einer EGPA ohne potenziell Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation besteht gemäss den EULAR-Empfehlungen aus Mepolizumab in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen s.c. (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsstärke A) ³. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der MIRRA-Studie ¹⁰, deren Ergebnisse unter 2.2.2 im Detail dargestellt sind. In dieser Studie waren Patienten mit aktiver Organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation ausgeschlossen. Patienten mit einer früheren Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation vor Randomisierung konnten an der Studie teilnehmen und sind daher in diese Empfehlung eingeschlossen.

Alternativtherapien: Alternativtherapien werden nicht empfohlen³, da die systematische Literatursuche⁴ keine ausreichende Evidenz gefunden hat, um eine Empfehlung zur einer routinemässigen Anwendung anderer Therapie auszusprechen. Ergebnisse einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 55 EGPA-Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren (FFS=0) haben gezeigt, dass eine Therapie mit Azathioprin zusätzlich zu Glukokortikoiden im Vergleich zu einer Glukokortikoidmonotherapie auch in der Erhaltungsphase keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko, den kumulativen Glukokortikoidbedarf und die Rate von Asthma- und Sinusitis-Exazerbationen hat [25]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen zudem, dass unter einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und Glukokortikoiden innerhalb von 5 Jahren 43 % aller Patienten ein Rezidiv erleiden [26].

3. Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die EGPA ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner / Jahr eine sehr seltene Erkrankung¹. Valide Zahlen zur Versorgungspraxis der EGPA in Deutschland liegen derzeit noch nicht vor. Ende 2019 wurde ein multizentrisches Register (GEVAS) für Patienten mit Vaskulitiden im deutschsprachigen Raum ins Leben gerufen. Im GEVAS-Register werden u.a. Versorgungsdaten von systemischen Vaskulitiden (inkl. der GPA und GPA) prospektiv erhoben und analysiert. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

4. Zusammenfassung

Standardtherapie bei schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose:

Remissionsinduktion bei Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen:
Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid

Remissionsinduktion bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen:
Kombination aus Glukokortikoiden und Mepolizumab

Remissionserhaltung bei Patienten mit organ- oder lebensbedrohlicher Manifestation zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs: Mepolizumab (in-label) Methotrexat (off-label), Azathioprin (off-label.), Mepolizumab oder Rituximab (off-label).

Remissionserhaltung bei Patienten ohne potenziell organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs: Mepolizumab

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Kriterien für Behandlungsentscheidungen (Remissionsinduktion vs. Remissionserhaltung, Krankheitsschwere) und die daraus resultierenden Therapieoptionen wurden in der Antwort zur ersten Frage diskutiert.

Referenzliste:

- 1 Herlyn K, Buckert F, Gross WL et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (5): 882-889.
- 2 Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1 Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76 (Suppl 3): 77-104.
- 3 Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023.
- 4 Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): Part 2 - Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD open* 2023; 9 (2).
- 5 van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (1): 8-13.
- 6 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 1-11.
- 7 Lyons PA, Peters JE, Alberici F et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 5120.
- 8 Csernok E, Hellmich B. [ANCA diagnostics in vasculitis]. *Z Rheumatol* 2020; 79 (7): 669-678.
- 9 Csernok E, Hellmich B. Usefulness of vasculitis biomarkers in the era of the personalized medicine. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (5): 102514.
- 10 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376 (20): 1921-1932.
- 11 Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (1): 270-281.
- 12 Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-232.
- 13 de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 670-680.
- 14 Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180-2188. Epub 2007 Jun 2120.
- 15 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349 (1): 36-44.
- 16 Cohen P, Pagnoux C, Mahr A et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (4): 686-693.
- 17 Samson M, Puechal X, Devilliers H et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43: 60-69.
- 18 Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (11): 1638-1645.

- 19 Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 955-960.
- 20 McGeoch L, Twilt M, Fomorca L et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol* 2016; 43 (1): 97-120.
- 21 Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (12): 2306-2309.
- 22 Terrier B, Pugno G, de Moreuil C et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2021; 73 (suppl 10). : <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>. Accessed October 27, 2021.
- 23 Moosig F, Gross WL, Herrmann K et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155 (5): 341-343.